

Stereo- und enantioselektive Synthesen von Verbindungen mit Pheromonwirkung

von
Bodo Döhla
aus
Arzberg

*Diss.
Arzberg
1985*

1986 № 84

Stereo- und enantioselektive Synthesen von Verbindungen mit Pheromonwirkung

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Bodo Döhla
aus
Arzberg

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissenschaftlichen
Fakultäten der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1985

Vorsitzender der Promotions-
kommission:

Professor Dr. K. Brodersen

Erstberichterstatteur:

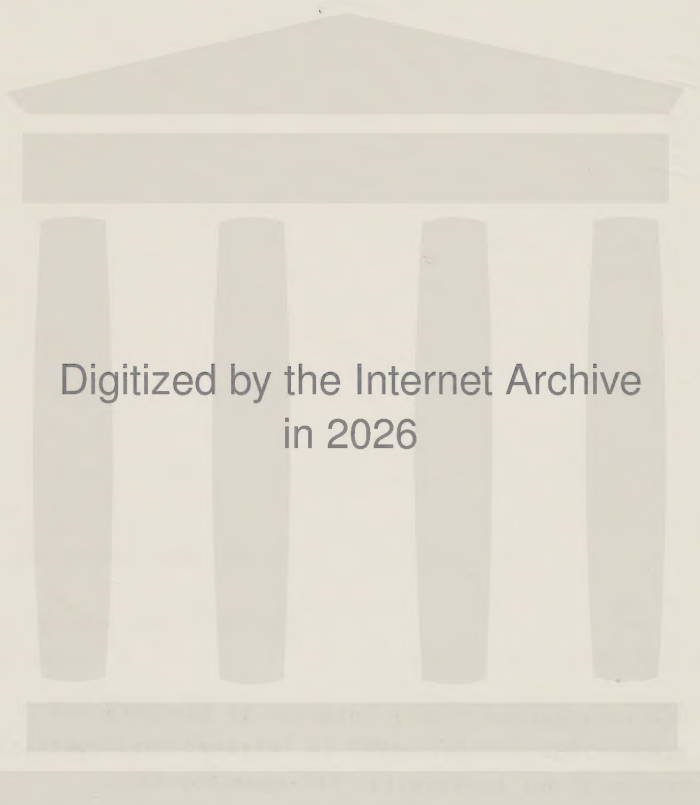
Professor Dr. H. J. Bestmann

Zweitberichterstatteur:

Professor Dr. G. Hesse

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H.J. Bestmann,
danke ich herzlich für sein besonderes Interesse an
dieser Arbeit und seine ständige Förderung und Unter-
stützung durch wertvolle Anregungen.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von
August 1982 bis Juli 1985 im Institut für Organische
Chemie II der Universität Erlangen-Nürnberg.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Ich danke allen Angehörigen des Instituts für Organische Chemie, Mitarbeitern und Studenten, die mich bei dieser Arbeit durch ihr freundliches Entgegenkommen und ihre tatkräftige Hilfe unterstützt haben.

Mein Dank gilt ferner der Familie Stark, die mir durch Überlassen eines Zimmers das ungestörte Abfassen der Arbeit ermöglichte.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Chemische Signale	1
1.2. Themenstellung	2
2. <u>Allgemeiner Teil</u>	4
2.1. Pheromone	4
2.2. Die chemische Struktur von Pheromonen	6
2.3. Physiologische Aktivität und Verhaltens- wirksamkeit von Pheromonen	7
2.3.1. Elektrophysiologie	7
2.3.2. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	11
2.3.3. Multikomponenten-Pheromon-Komplexe	14
2.3.4. Der Schwirrtest	16
2.3.5. Der Olfaktometertest	17
2.3.6. Freilandversuche	17
2.4. Isolierung und Strukturaufklärung von Pheromonen	18
2.4.1. Allgemeines	18
2.4.2. Isolierung und Strukturaufklärung des Pheromonkomplexes der Saturniide <u>A.polyphemus</u>	20
3. <u>Spezieller Teil</u>	23
3.1. Stereoselektive und stereospezifische Olefinsynthesen	23
3.1.1. Einführung	23
3.1.2. Olefinsynthesen über Acetylene	24
3.1.3. Die Carbonylolefinierung nach Wittig	33
3.2. Enantioselektive Synthesen	39
3.2.1. Einführung	39
3.2.2. Die Asymmetrische Synthese	44
3.2.3. Die Racematspaltung	60
3.3. Erläuterungen zur Themenstellung	65

	Seite
3.4. Syntheseverfahren	69
3.4.1. Stereoselektiver Aufbau der (<u>E</u>)- und (<u>Z</u>)-Doppelbindung	69
3.4.2. Darstellung des für die Synthese optisch aktiver Pheromonanaloger benötigten chiralen Bausteins	73
3.5. Synthese der Pheromone und Pheromonanalogen	85
3.5.1. Synthese von (<u>Z</u>)-5-Decenylacetat und davon abgeleiteter Struktur analoger	86
3.5.2. Synthese verzweigter und kettenverlängerter Struktur analoger zu (<u>Z</u>)-9-Tetradecenylacetat	91
3.5.3. Synthese verzweigter und kettenverlängerter Struktur analoger zu (<u>Z</u>)-11-Hexadecenylacetat	93
3.5.4. Synthese der beiden Pheromonkomponenten von <u>A. polyphemus</u> und von Strukturabwandlungsprodukten	98
3.6. Elektrophysiologische Untersuchungen	115
3.6.1. Allgemeines	115
3.6.2. Messungen an <u>A. segetum</u>	116
3.6.3. Messungen an <u>M. brassicae</u>	118
3.6.4. Messungen an <u>A. polyphemus</u> und <u>A. pernyi</u>	119
4. <u>Experimenteller Teil</u>	127
4.1. Vorbemerkungen	127
4.2. Synthese von (<u>R</u>)- und (<u>S</u>)-2-Methylpentan-1-ol via RAMP/SAMP-Hydrazone	129
4.3. Synthese von (<u>R</u>)- und (<u>S</u>)-2-Methylpentan-1-ol über die Racematspaltung diastereomerer Säureamide	135
4.4. Bromierung von Alkoholen mit Triphenylphosphit und Brom	138
4.5. Darstellung von Phosphoniumsalzen	140
4.6. Darstellung von (<u>Z</u>)-Alkenen durch stereoselektive Wittig-Reaktion	142
4.7. Selektive Hydroborierung endständiger Doppelbindungen mit 9-BBN	143

4.8.	Veresterung von Alkoholen mit Säure- chloriden	143
4.9.	Darstellung von Aldehyden	144
4.10.	Darstellung von Acetalen	145
4.11.	Synthese von (<u>Z</u>)-5-ungesättigten Pheromonen und Pheromonanalogen	146
4.12.	Synthese von (<u>Z</u>)-9-ungesättigten Pheromon- analogen	150
4.13.	Synthese von (<u>Z</u>)-11-ungesättigten Pheromon- analogen	
4.14.	Synthese von (<u>E</u>),(<u>Z</u>)-ungesättigten Pheromonen und Pheromonanalogen	155
4.15.	Synthese (<u>E</u>),(<u>Z</u>)-ungesättigter chiraler Pheromonanaloger	166
5.	<u>Zusammenfassung</u>	174
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	184

1. EINLEITUNG

1.1. Chemische Signale

Für alle lebenden Systeme spielen chemische Signale zur Übermittlung biologisch wichtiger Nachrichten eine Rolle. Als Signalträger werden meist spezielle chemische Verbindungen verwendet. Intrazelluläre Botenstoffe sind z.B. messenger-Ribonucleinsäure (m-RNA) oder das cyclische Adenosinmonophosphat (c-AMP). Als Nachrichtenträger zwischen Zellen oder Organen dienen Hormone. Nervenzellen kommunizieren untereinander und mit anderen Zellen über besondere Transmittersubstanzen. Zwischen Artgenossen wird Information mit Hilfe von nach außen abgegebenen Pheromonen ausgetauscht. Diesen steht die Fülle der zwischen artverschiedenen Organismen wirksamen Substanzen gegenüber, für die Brown et al.¹⁾ je nach adaptiven Vorteil für Sender oder Empfänger eine Gliederung in Allomone und Kairomone vorgeschlagen hat, die bei Whittacker und Feeny²⁾ näher ausgeführt ist. Für erstere bieten Warn- und Wehrsekrete (z.B. abstoßende Gerüche von Wanzen oder Stinktieren), für letztere Futterpflanzen-, Wirts- oder Beutedüfte bekannte Beispiele. Für Blütendüfte und andere Stoffe, die Sendern und Empfängern zugleich nützen, gibt es keine eigene Bezeichnung. Sie gehören zur Kategorie der "Semiochemicals", in der alle von Organismen nach außen abgegebenen Signalstoffe zusammengefaßt werden. Schließlich muß man z.B. auch die von Mikroorganismen erzeugten fieberinduzierenden Pyrogene oder die das Immunsystem stimulierenden Antigene zu biologischen Signalmolekülen rechnen.

Zu einem Signalstoff gehören ein Sender, ein Empfänger und gewöhnlich ein Transportmedium. Alle oben genannten biologischen Systeme unterscheiden sich bezüglich des Senders (Zellkern, Zellmembran, Hormondrüse, synaptischer Endknopf, Pheromon- und Duftdrüsen, Bakterium, u.a.) und des Empfängers (Ribosomen, Enzyme, Zellgewebe, post-synaptische Membran und Muskelendplatte, Riech- und Schmeckzellen, Fieberzentrum, Immunozyten). Große Unterschiede gibt es aber auch im Transportmedium (Zellplasma, Zwischenzellflüssigkeit, Blutbahn, Wasser, Luft) und im Mechanismus des Transports (Diffusion, Konvektion).

Voraussetzung für "molekulares Erkennen" ist eine chemische Spezifikation des Empfängers, das heißt seine Eigenschaft, auf verschiedene chemische Verbindungen unterschiedlich empfindlich zu reagieren.

1.2. Themenstellung

Das Interesse aktueller Pheromonforschung liegt unter anderem darin, die komplexen Mechanismen innerhalb der chemischen Kommunikation im Insektenreich, speziell bei Schmetterlingen (Lepidoptera), aufzuklären. Ziel der Arbeit war es, einen Beitrag zum Verständnis des Wechselwirkungsmechanismus zwischen Pheromon und Pheromonrezeptor zu liefern. Dazu bestand der methodische Weg darin, systematisch Pheromonmoleküle bekannter Struktur zu variieren und ihre Wirkung auf mehrere kritische Antwortparameter der Riechzellen (gemessen im Elektroantennogramm EAG und mittels Einzelzellenableitung) zu erfassen. Aus der Änderung dieser Parameter sollen Rückschlüsse auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen einzelner Reaktionsschritte des mehrstufigen Prozesses

der Pheromonrezeption gezogen werden. Thema der Arbeit war es, diese genannte Varrierung der Struktur in zweierlei Hinsicht vorzunehmen: Einerseits sollten nach einem "Baukastenprinzip"³⁾ an einem vorgegebenen Pheromonmolekül gezielt kettenverkürzte und an der funktionellen Endgruppe geänderte, andererseits chirale Analoge als deren Racemate und als (S)- und (R)-Enantiomere synthetisiert werden.

In der Pheromonforschung hat man es mit physiologisch aktiven Substanzen zu tun, die zudem eine außerordentlich hohe chemische Spezifität aufweisen. Die Anforderungen an sterische und enantiomere Reinheit sind demgemäß sehr hoch. Aus diesem Grund war es nötig, geeignete Syntheseverfahren zu finden und hinsichtlich der Stereo- und Enantioselektivität miteinander zu vergleichen

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1. Pheromone

Der erste schriftliche Bericht über die Wirkung eines Insektenpheromons ist vermutlich derjenige von Charles Butler⁴⁾. Er beschrieb bereits 1609, wie Honigbienen durch eine Substanz angelockt und zu einem Massenangriff bewegt werden, die beim vorhergehenden Stich einer einzigen Biene abgesondert wird. Heute sind buchstäblich hunderte von Pheromonwirkungen nachgewiesen oder werden diskutiert, und zwar bei so verschiedenen Lebewesen wie Nagern⁵⁾, Coelenteraten⁶⁾, Krebsen⁷⁾, Kaulquappen⁸⁾, Rhesusaffen⁹⁾, Pilzen¹⁰⁾, Algen¹¹⁾ und Regenwürmern¹²⁾. Wie zu erwarten war, gab es auch manche Vermutung über Menschenpheromone¹³⁾.

Der Beweis für eine interspezifische Kommunikation unter Insekten wurde letztlich mit A. Butenandts Aufklärung der Bombykolstruktur, dem Sexualpheromon des Seidenspinners Bombyx mori, erbracht¹⁴⁾. Gleichzeitig wurde der Begriff Pheromon eingeführt, mit dem heute eine Vielzahl chemischer Stoffe bezeichnet werden, die Anlaß zu den unterschiedlichsten Verhaltensweisen geben. Karlson und Lüscher¹⁵⁾ definieren Pheromone als von einem Individuum sekretierte Substanzen, die von einem anderen Individuum der gleichen Art aufgenommen werden und ein Signal übermitteln, das ein bestimmtes Verhalten auslöst oder verhindert.

Insektenpheromone bewirken entweder unmittelbar eine Verhaltensänderung des Empfängerindividuums, oder sie verändern dessen endokrinen Status und damit z.B. die Reaktionsbereitschaft auf später eintreffende Signale (releaser und primer pheromones im Sinne von Wilson und Bossert¹⁶⁾).

Nur Substanzen der erstgenannten Gruppe sollen hier behandelt werden. Sie können Verhaltensreaktionen auf bestimmte andere Reize unterdrücken (Arrestant-Wirkungen vieler männlicher Sexualpheromone), die lokomotorische Aktivität und Reaktionsbereitschaft auf bestimmte Reize erhöhen (Alarmsubstanzen sozialer Insekten), Orientierungsreaktionen anhand richtungsbestimmender Faktoren auslösen (Stimulation der Windorientierung eines Nachtfaltermännchens durch den weiblichen Lockstoff), oder sie können allein bereits richtungsweisend wirken (Duftspuren von Ameisen oder Termiten).

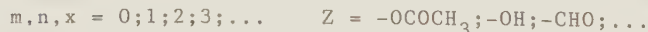
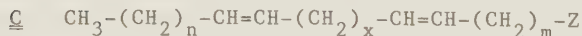
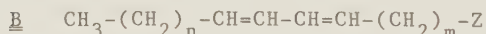
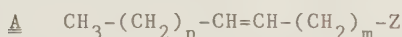
Die Aufmerksamkeit von Insektenpheromonen stammt aus verschiedenen Interessengruppen. Die Insektenantenne ermöglicht dem Sinnesphysiologen Modelluntersuchungen bezüglich der Pheromonrezeption wie der Reizleitung und damit die Untersuchung des Riechvorgangs. Manipulation der Konzentration und Komposition von Pheromonen macht Studien des individuellen wie des sozialen Verhaltens des Insekts möglich. Weiterhin gibt die spezifische Anlockungskraft bestimmter Insektenpheromone dem Entomologen neue Mittel zur Kontrolle von Schadinsekten in die Hand.

Innerhalb der Pheromone haben vor allem Sexuallockstoffe, die Paarungsverhalten bei Insekten auslösen und steuern können, eine große Bedeutung erlangt, nicht nur aus dem Interesse, das die Grundlagenforschung berührt, sondern auch wegen der Möglichkeit des Einsatzes zur Bekämpfung von Schadinsekten. Die berechtigte Forderung, durch eingeschränkte Verwendung von Insektiziden die Umweltbelastung zu vermindern, hat in den letzten Jahren die Entwicklung von biologischen Schädlingsbekämpfungs-

techniken vorangetrieben. So werden neben anderen biologischen Methoden (Pflanzenschutzpräparate mikrobieller Herkunft¹⁷⁾) auch Sexualpheromone eingesetzt. Sie dienen zum Nachweis der Populationsdichten und Befallsraten, zur Verwirrung beim Paarungsverhalten¹⁸⁾ und schließlich auch zum gezielten Anlocken und damit zur Vernichtung durch örtlich und zeitlich begrenzten Insektizideinsatz. Wenn auch die alleinige Verwendung von Pheromonen zur Schädlingsbekämpfung heute noch nicht möglich ist, so trägt doch ihr Einsatz im Verbund mit anderen Methoden, also innerhalb eines integrierten Pflanzenschutzes, zu einer wesentlichen Entlastung der durch toxische Stoffe vergifteten Umwelt bei¹⁹⁾.

2.2. Die chemische Struktur von Lepidopterenpheromonen

In chemischer Hinsicht stellen die Sexualpheromone von weiblichen Schmetterlingen in den meisten bisher bekannten Fällen einfach oder mehrfach ungesättigte Fettalkohole, deren Ester, Aldehyde oder Kohlenwasserstoffe dar²⁰⁾. Sie lassen sich in die folgenden drei häufigsten Strukturtypen einteilen:



Wenn auch chemisch betrachtet diese Substanzen sehr einfache Strukturen aufweisen, reagiert das "lesende Insekt" durch Abschwächung oder gänzliches Ausbleiben der Verhaltensantwort auf Strukturänderungen in angebotenen Pheromonanalogen (Parapheromone). Dennoch lassen sie eine

Fülle struktureller Abwandlungen zu, um den zahlreichen Schmetterlingsarten eine gut funktionierende Kommunikation zu ermöglichen. Ähnlichkeiten oder Analogien bei verschiedenen Arten lassen aber auch vielfach evolutionsbedingte Verwandtschaftsbeziehungen erkennen. Wesentliche Strukturmerkmale sind Position und Geometrie der C-C-Doppelbindung(en), die Struktur des Endalkylteils und die funktionelle Gruppe Z.

2.3. Physiologische Aktivität und Verhaltenswirksamkeit von Pheromonen

2.3.1. Elektrophysiologie

Untersuchungen der elektrophysiologischen Aktivität von Pheromonen werden besonders mit Schmetterlingen und Motten durchgeführt, da bei ihnen das periphere Sinnes-system, die Antenne, leicht zugänglich ist.

Nachdem die Sexualpheromonmoleküle von den Weibchen sekretiert wurden, erreichen sie durch Konvektion die Antennen der Männchen, die dicht mit Geruchssinneshaaren (Sensillen) besetzt sind und so ein Luftfiltersystem darstellen. Diese Haare, die die Dendriten der Sinneszellen enthalten, sind von tausenden 100-Å-Poren durchlöchert, in die die Pheromonmoleküle diffundieren können (Abb.1). Von den Poren führen Tubuli direkt zur Membran des Dendriten. Solche biologischen Membranen stellen einen elektrischen Kondensator und gleichzeitig veränderlichen Widerstand dar. Gewöhnlich haben sie sogenannte Ruhepotentiale. Wenn nun die Pheromonmoleküle auf die Dendritenmembran treffen, öffnen sie nach einem bislang unbekannten Mechanismus Ionenkanäle, in die tausende von Ionen eindringen und das Membranpotential ändern können (Abb.2).

Abb.1: Längsschnitt durch ein Riechhaar (schematisch)
nach Schneider²¹⁾

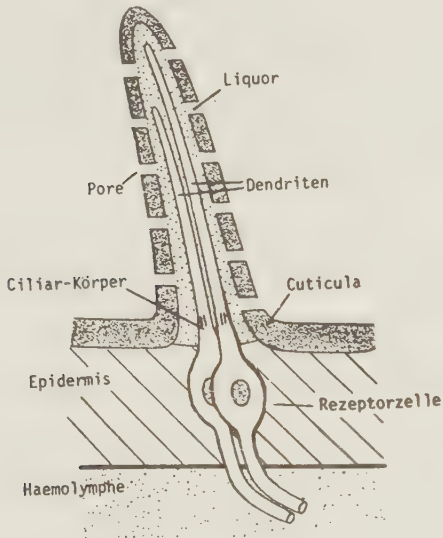
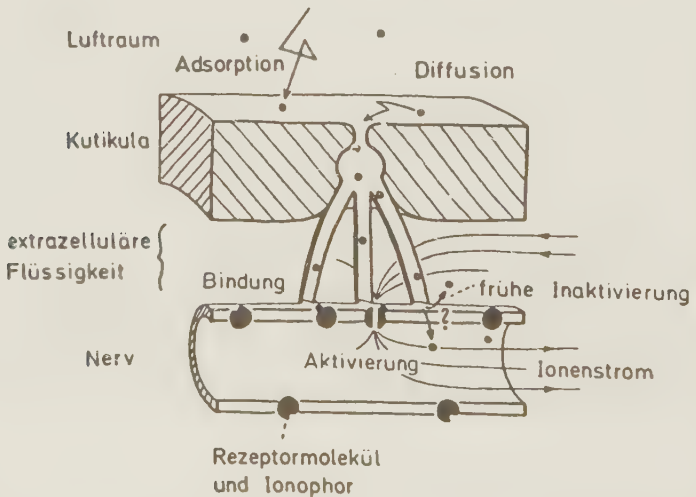


Abb.2: Schematische Abbildung eines Ausschnitts aus der
Cuticula mit einer Pore, drei Wandkanälchen und
dem angeschnittenen Stück einer Nervenfaser nach
Kaißling²²⁾

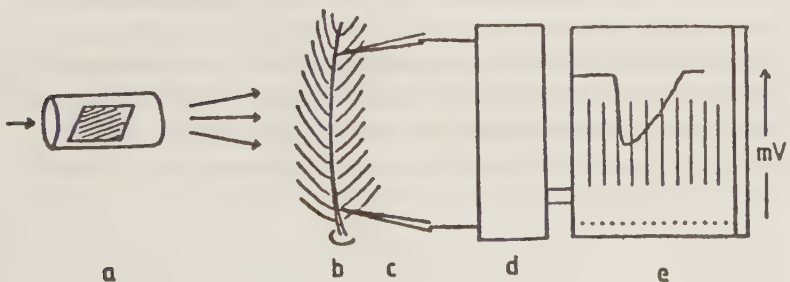


Diese Potentialänderung, die das langsame Rezeptorpotential genannt wird, breitet sich elektrotonisch über die Membranoberfläche aus und wird in Signale (Nervenimpulse) umgewandelt. Die Erzeugung dieser Signale rührt von einer periodischen Veränderung des Potentials her. Dieser Vorgang wird auf das Zentralnervensystem übertragen, um Verhaltensantworten auszulösen.

Studien an Bombyx mori weisen darauf hin, daß bereits ein einziges Molekül einen Nervenimpuls triggern kann. Weitere Studie dieses Phänomens zeigten, daß es kleine Potentialschwankungen gibt, die jedem Nervenimpuls 10 bis 40 Millisekunden vorauslaufen. Man nimmt an, daß diese elementaren Rezeptorpotentiale durch das Öffnen einzelner Ionenkanäle erzeugt werden.²³⁾

Die langsamen Rezeptorpotentiale wie auch die Elementarpotentiale können mit Hilfe von Mikrokapillarelektroden gemessen werden. Diese Elektroantennogrammtechnik (EAG), entwickelt von D.Schneider²⁴⁾, ist schematisch in Abb.3 gezeigt.

Abb.3: EAG-Technik (schematisch); a) Reizquelle, b) Antenne, c) Elektroden, d) Verstärker, e) Aufzeichnung



Die eine Mikroelektrode c) wird an der Basis des Antennenstamms eingestochen, die andere entweder an der Spitze der Antenne oder in einen Antennenast. Dann wird ein Luftstrom definierter Intensität und Länge über eine Reizquelle a) geblasen, die ein Filterpapier enthält, das mit einer gewissen Menge Testsubstanz beladen ist. Dieser Luftstrom trägt die desorbierten Moleküle zur Antenne. Von dort dringen sie in die Dendritenmembran ein, wie in Abb.2 dargestellt. Mit dieser Methode wird die Summe vieler Rezeptorpotentiale aufgezeichnet und daher "Summenableitung" genannt. Man fand, daß die EAG-Amplitude, die in Zusammenhang mit den erzeugten Nervenimpulsen steht, mit wachsenden Konzentrationen des chemischen Stimulus ansteigt bis der Sättigungspegel erreicht ist.

Das EAG zeichnet eine Potentialdifferenz zwischen der Meß- (am distalen Ende der Antenne) und der Vergleichselektrode auf. Nagai fand einen beinahe linearen Zusammenhang zwischen der schnellen negativen Anfangsladung und der Antennenlänge²⁵⁾. Seine Daten legten den Schluß nahe, daß es einen Gradienten im Antwortpotential entlang der ganzen Länge der Antenne gibt, und daß das ausgelöste Potential gegen das distale Ende hin negativer wird. Er legte auch den Gedanken nahe, daß dieses Potential wirklich nur in der proximalen Umgebung summiert wird, und das dies das Ergebnis ist einer Wechselwirkung der schnellen negativen Anfangsladung, die zu den erregten Geruchsrezeptoren gehört, und des sich langsamer entwickelnden elektrotonischen Potentials, das sich von stimulierten Zellen zu Nachbareinheiten über epitheliale Zellschichten hohen elektrischen Widerstands ausbreitet. Elektrotonisches Ausbreiten in der proximalen Richtung würde die gesamte Antwortamplitude erhöhen.

2.3.2.Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

In den letzten Jahren wurden in einem Forschungsprogramm systematische Veränderungen an den Molekülstrukturen bekannter Lepidopterenlockstoffe vorgenommen. Durch Änderung in der Kettenlänge, sowie Position und Geometrie der Doppelbindung(en), Variation der funktionellen Gruppe und Strukturveränderungen im Endalkylteil durch Einführung von Alkylverzweigungen wurden mehrere hunderte Pheromonanaloge synthetisiert²⁶⁾⁻³⁶⁾³⁹⁾, und ihre physiologische Aktivität im Elektroantennogrammtest untersucht³²⁾³⁷⁾. Folgende grundlegende Regeln zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung haben sich dabei als gesichert ergeben³¹⁾³⁷⁾³⁸⁾:

- 1) Änderungen der funktionellen Endgruppe haben gravierenden Einfluß auf die biologische Aktivität.
- 2) Wechsel in der Geometrie der Doppelbindung(en) wirken sich im EAG nur mäßig, im Verhaltenstest (siehe 2.3.4.) jedoch sehr stark aus. Inhibitor- oder Repellentwirkung wird dabei häufig beobachtet.
- 3) Bei monoolefinischen Pheromonen bewirken Veränderungen der Kettenlänge, der Position der Doppelbindung und Strukturabwandlungen des Endalkylteils graduelle Abschwächung der Wirksamkeit in dem Maße, wie man sich von der ursprünglichen, arteigenen Pheromonstruktur entfernt. Manipulationen im Bereich zwischen Doppelbindung und terminaler Methylgruppe haben hierbei den größten Einfluß.

Aus diesen Fakten läßt sich folgende Regel ableiten:

- Die funktionelle Endgruppe ist mit gewisser Wahrscheinlichkeit für den Primärschritt der Wechselwirkung Pheromon-Rezeptor (Fixierung am Rezeptor) verantwortlich.

- Die artspezifische Information wird zu einem wesentlichen Teil aus dem Bereich zwischen Doppelbindung und terminaler Methylgruppe abgelesen. Änderungen in diesem Bereich haben dann den geringsten Einfluß, wenn z.B. trotz Einführung einer Alkylseitenkette die ursprüngliche Struktur - sprich Kettenlänge -, bzw. deren Konformation noch abzulesen ist.
- Da Änderungen im Endalkylteil die Pheromonaktivität in dem Maß graduell abschwächen wie konformationelle Freiheitsgrade eingeschränkt werden, muß die Wechselwirkung Pheromon-Rezeptor ein dynamischer Prozeß sei, kann also nicht nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip erfolgen, da sonst geringfügig vom arteigenen Pheromon abweichende Strukturen einen totalen Wirkungsverlust zeigen müßten.

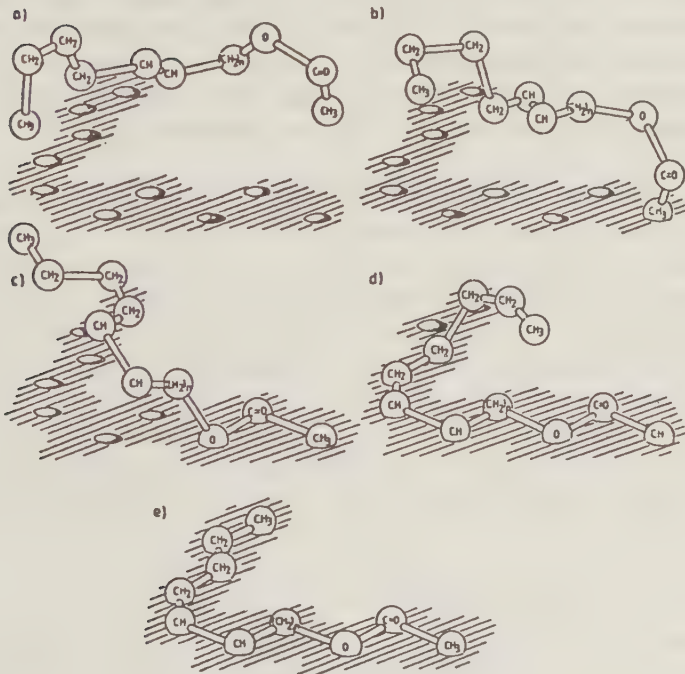
Aufgrund von Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen durch elektrophysiologische Messungen von Pheromonen und Pheromonanalogen wurde ein dynamisches Modell für die Wechselwirkung zwischen Pheromonmolekül und Rezeptorregion an der Dendritenmembran von Sinneszellen vorgeschlagen. Danach soll sich das Signalmolekül flexibel in den gesamten Rezeptorbereich einfügen. Ergebnisse elektrophysiologischer Versuche lassen sich so deuten, daß während des Einpassungsvorgangs bestimmte Strukturmerkmale des Pheromonmoleküls von der Rezeptorseite her "erkannt" werden³⁹⁾ (siehe Abb. 4).

Eine nicht unerhebliche Rolle dürften in diesem Rezeptionsmechanismus diastereomere Wechselwirkungen zwischen dem normalerweise prochiralen Pheromon und dem Rezeptor spielen. Dies nachzuweisen, war Hauptziel der vorliegenden Arbeit. Dabei werden ganz bestimmte Konformationen eingenommen und bevorzugt. Die Ergebnisse dieser Arbeit, ihre Vorarbeiten³⁵⁾ und andere Forschungsergebnisse (vergl. 3.3.) zeigen dies eindeutig.

Abb. 4: Schematische Darstellung der flexiblen Einpassung eines Pheromonmoleküls in den Rezeptorbereich.

a) Annäherung des Moleküls, b) erster Kontakt zwischen Pheromon und Rezeptorbereich, c) und d) dynamische Einpassung in den Rezeptor, e) Endstadium

Gleichzeitige dynamisch verlaufende Änderungen im Rezeptorbereich werden in der Abbildung nicht berücksichtigt.



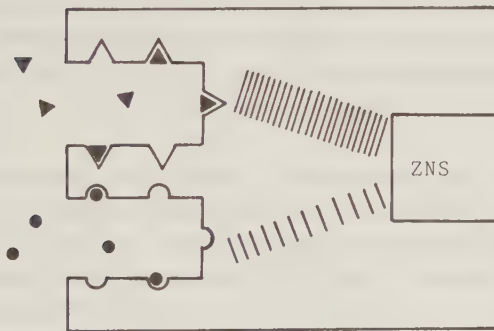
2.3.3. Multikomponenten-Pheromon-Komplexe

Die intersexuelle Information wird bei Insekten im allgemeinen durch Multikomponenten-Pheromon-Komplexe übermittelt, die sich aus mehreren Reizmolekülen zusammensetzen⁴⁰⁾. Jedes dieser Moleküle stimuliert eine bestimmte Rezeptorzelle auf der Antenne des Empfängers. So gibt es bei den Männchen des Seidenspinners Bombyx mori Rezeptoren, die nur auf (E)-10, (Z)-12-Hexadecadien-1-ol (Bombykol) antworten, und andere, die durch den korrespondierenden Aldehyd (Bombykal) stimuliert werden⁴¹⁾. Das heißt, daß in diesem Fall die Wechselwirkung der polaren funktionellen Gruppe mit einer gruppenspezifischen Rezeptorregion wesentlich für die Antwort der Nervenzelle ist. Die Wirksamkeit des Pheromons kann jedoch auch von anderen Bereichen des Moleküls bestimmt werden.

Das chemische Kommunikationssystem der Pheromone kann man mit anderen Kommunikationssystemen vergleichen, die verschiedene Zeichen oder Symbole für die Informationsübertragung benutzen (z.B. Buchstaben in Schriften, Punkt- und Strich der Mörse-, Null und eins der Computersprache, oder drei Grundfarben beim Farbfernsehen). Es gibt oftmals nur geringe Unterschiede in der chemischen Struktur eines Pheromonkomplexes. So benutzen manche Mottenspecies eine Mischung der (Z)- und (E)-Isomeren eines olefinischen Acetats, hingegen andere einen olefinischen Alkohol und den korrespondierenden Aldehyd.

Die wenigen untersuchten Fälle zeigen, daß für jede Molekulart eines Pheromonkomplexes spezifische Rezeptorzellen auf der Antenne des Männchens existieren (Abb.5).

Abb. 5: Schematische Darstellung des Mechanismus der Reaktion zweier verschiedener Moleküle eines Pheromonkomplexes mit ihren spezifischen Rezeptorzellen und der Signalübermittlung zum Zentralnervensystem (ZNS).



Wenn die Zelle durch eine Pheromonverbindung stimuliert wird, sendet jede Rezeptorzelle über Zwischenneurone Signale zum Zentralnervensystem. Die Frequenz der Impulse hängt von der Menge der stimulierenden Impulse ab. Eine bestimmte Mischung von Pheromonkomponenten erzeugt ein für sie charakteristisches Verhältnis von Impulsen verschiedener Rezeptorzelltypen (Impulsmodulation). Nur das Impulsmuster, welches vom speziesspezifischen Pheromonkomplex hervorgerufen wird, führt zum Auslösen einer Verhaltensantwort. Wenn die Mengen der Pheromonkomponenten verändert werden, wird auch das Impulsmuster der Rezeptortypen geändert. Dies hat eine "falsche" Information zur Folge, die entweder ein falsches Verhalten oder einen Abbruch der Informationsübermittlung bringt.

Die Effektivität und Spezifität eines Pheromonkomplexes werden somit durch das Verhältnis der quantitativen Zusammensetzung seiner Komponenten bestimmt. Indem zwei oder mehr Molekülararten benutzt werden, erlaubt eine Änderung dieses Verhältnisses den Austausch speciesspezifischer Information sogar dann, wenn verwandte Arten eng nebeneinander existieren. In diesem Fall lösen die einzelnen Komponenten keine Antwort im Verhaltenstest auf beide Arten aus, erst das richtige Verhältnis der Komponenten für die einzelne Art hat die volle Wirksamkeit des natürlichen Pheromons zur Folge.

Die Änderung an der Geometrie der Doppelbindung eines Pheromons kann ebenfalls zu einer falschen Information und einer Änderung der Verhaltensantwort führen. So bewirkt der Wechsel von einem (E)- zu einem (Z)-Olefin im elektrophysiologischen Test nur den Verlust von Aktivität um den Faktor drei³⁷⁾. Dabei kann jedoch eine Umkehrung des Verhaltens auftreten⁴²⁾.

2.3.4. Der Schwirrtest

Der sogenannte Schwirrtest wurde zum ersten Mal von Butenandt et al. bei der Strukturaufklärung und Synthese des Sexuallockstoffs des Seidenspinners Bombyx mori¹⁴⁾ eingesetzt, um "aktive" Chromatographiefraktionen zu erkennen. Er beruht darauf, daß Männchen auf dosierte Reizimpulse durch natürliches oder synthetisches Material mit einem typischen Flügelschwirren antworten. Eine quantitative Auswertung dieser Schwirreaktion gelang Priesner und Kaißling⁴³⁾, die mit Hilfe des Tonkopfes eines Plattenspielers die durch das Flügelschwirren des Versuchstieres erzeugten Schwingungen registrierten.

2.3.5. Der Olfaktometertest

Ein weiteres Hilfsmittel zum Austesten verhaltenskontrollierender Chemikalien stellen sogenannte Olfaktometer⁴⁴⁾ dar, welche qualitative und quantitative Aussagen hinsichtlich der biologischen Aktivität einer Probe liefern. Diese Olfaktometer sind Geruchsanalysatoren und bestehen gewöhnlich aus mehreren Kammern oder Röhren, die mit Testsubstanzen beladen werden können. Diese Kammern oder Röhren sind ihrerseits mit leeren Kammern oder Röhren verbunden. Die Versuchstiere haben eine Ja- oder Nein-Entscheidung zu treffen, indem sie zwischen einzelnen Kammern, in denen sich verschiedene Verbindungen in wechselnden Konzentrationen befinden, wählen können. Auf diese Weise kann man auch die Art der Verhaltensantwort (anziehende, inhibierende oder abstoßende Wirkung; Fluchtverhalten; lokomotorische Aktivität; Flügelschwirren) beobachten. Ähnliche Ergebnisse können von einem Y-Rohr-Olfaktometer erhalten werden, bei dem die Versuchstiere in ein Y-förmiges Glasrohr gebracht werden, in dem sie gegen einen Luftstrom zwischen dem Arm, der zur Geruchsquelle, und dem, der von ihr wegführt, wählen können.

2.3.6. Freilandversuche

Neben den genannten Labormethoden kommt dem Freilandtest in der Beurteilung der physiologischen Wirkung von untersuchten Substanzen letztlich entscheidende Bedeutung zu. Verbindungen, die sich im Labor als biologisch aktiv gezeigt haben, können sich durchaus in der freien Natur als unwirksam erweisen. Trotz der zum Teil nur schwer zu korrigierenden inneren und äußeren Einflüsse (Alter, Reife, Geschlecht und Vitalität der Versuchstiere, Temperatur,

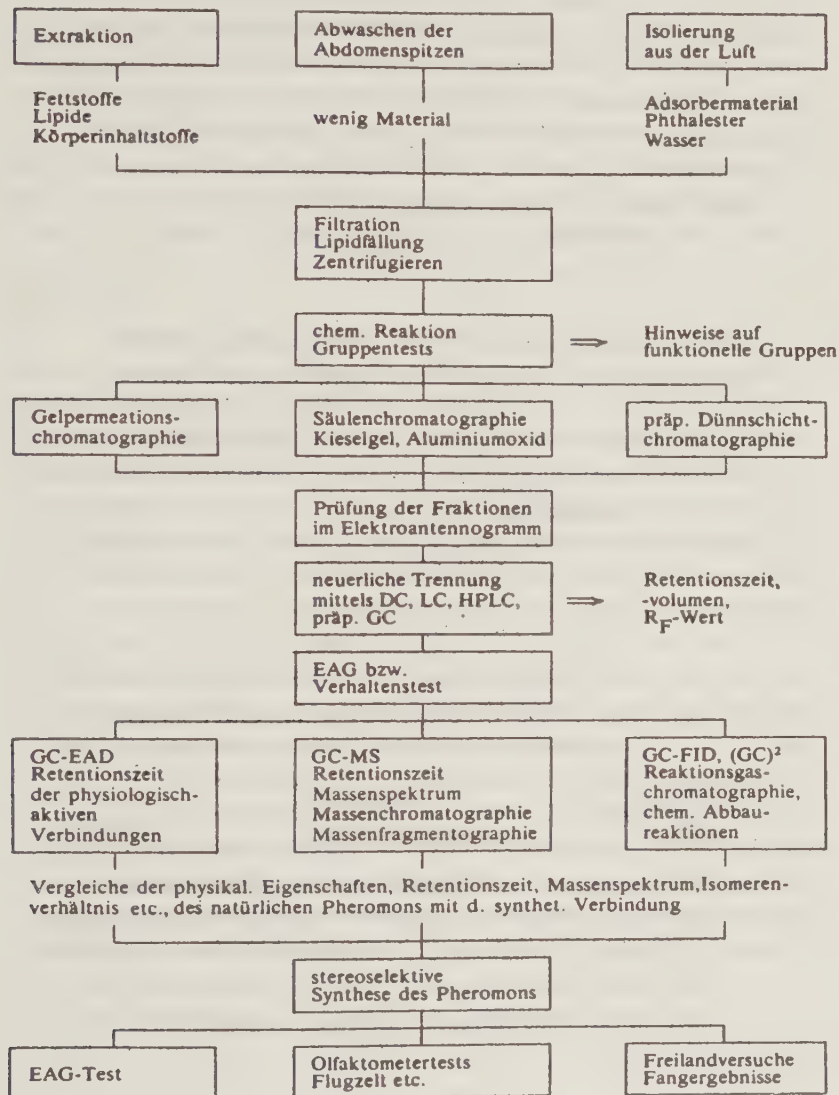
Luftfeuchtigkeit, Tages- und Jahreszeit, Licht-Dunkel-Zyklus der Tiere, Luftbewegung im Testgelände, Konzentration der Proben, Verunreinigungen in der Luft, u.s.w.) entscheidet sich nur hier, ob ein synthetisches Pheromon in der Schädlingskontrolle eingesetzt werden kann.

2.4. Isolierung und Strukturaufklärung von Pheromonen

2.4.1. Allgemeines

Zur Strukturaufklärung des Bombykols brachten es Butenandt et al.¹⁴⁾ fertig, sechs Milligramm einer aktiven Verbindung aus den Abdomina (Hinterleibern der Insekten) von mehr als 500 000 weiblichen Tieren zu isolieren. Obwohl diese Menge an Insekten und der damit verbundene Aufwand wegen moderner analytischer Techniken nicht länger repräsentativ sind, zeigen diese Arbeiten die Hauptschwierigkeit, Pheromonstrukturen aufzuklären, nämlich das Auffinden winziger Mengen biologisch aktiven Materials unter einem enormen Überschuß an Gewebesubstanz und sonstigen Verunreinigungen. Die Konzentration an Lockstoffen in weiblichen Motten bewegt sich in der Größenordnung von wenigen Nanogramm pro Insekt. Trotz der Empfindlichkeit heutiger analytischer Verfahren wie Flüssigchromatographie, Gaschromatographie und Massenspektrometrie, ist die Suche nach biologisch aktiven Substanzen noch heute mit außergewöhnlichen Schwierigkeiten verbunden. Das extrem ungünstige Verhältnis von Substanz zu Verunreinigungen hat zur Entwicklung vieler neuer analytischer Techniken geführt, welche im gesamten Umfeld der Spurenanalyse mit Erfolg eingesetzt werden. In der nachfolgenden Abb.6 ist schematisch der Gang der Isolierungs-, Reinigungs- und Identifizierungsschritte dargestellt²⁰⁾.

Abb. 6: Schema der Isolierung, Reinigung und Identifizierung eines Sexuallockstoffs



Die analytischen Probleme der Pheromonchemie sind jedoch nicht auf die Isolierung und Strukturaufklärung natürlicher Pheromone oder verhaltenskontrollierender Substanzen beschränkt, sondern schließen auch die Analyse synthetischen Materials ein. Die Bestimmung von Verunreinigungen, Rückständen, chemischen Abbauprodukten, Verdampfungsraten, verbunden mit der ständigen Kontrolle von Insektenfallen u.s.w. ist erforderlich, um vorschnelle Schlüsse bezüglich der Effektivität einer aktiven Verbindung zu vermeiden.

2.4.2. Isolierung und Strukturaufklärung des Pheromonkomplexes der Saturniide *Antheraea polyphemus*

Der Verlauf einer modernen Isolierung und Strukturaufklärung sei am Beispiel der Entdeckung des Pheromonkomplexes der Saturniide *Antheraea polyphemus*, einer in Nordamerika weit verbreiteten Seidenspinnerart, im folgenden kurz skizziert, wie sie von Kochansky et al.⁴⁵⁾ durchgeführt wurden.

Die Autoren erhielten aus dem Extrakt von 1829 Abdomenspitzen bei -15°C einen Niederschlag aus Aceton, welcher EAG-Aktivität aufwies. Weitere Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel, wobei Gradientenelution angewandt wurde. Verschiedene Fraktionen wurden auf EAG-Aktivität hin untersucht. Solche, die im EAG-Test positiv waren, wurden mittels silbernitratbeladenem Kieselgel weiter gereinigt. Wiederum wurden Fraktionen im EAG ausgetestet. "Aktive" Fraktionen wurden gaschromatographisch weiter gereinigt, wobei sowohl polare, als auch apolare Säulen eingesetzt wurden, als innerer Standard diente Hexadecylacetat.

Laufende EAG-Kontrolle der eluierten Substanzen zeigte maximale Aktivität nahe beim Standard. Dies ließ ein ungesättigtes C-16-Acetat als erste Pheromonkomponente vermuten. Um diesen Verdacht zu erhärten, cochromatographierten die Autoren die aktiven Fraktionen auf mit silbernittrathaltigem Kieselgel belegten Dünnschichtplatten mit mehreren Hexadecenylacetaten verschiedener Geometrie und Lage der Doppelbindung. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen ließen auf ein mindestens zweifach ungesättigtes System schließen. Dünnschichtchromatographie der Quecksilberacetataddukte⁴⁶⁾ bestätigte, daß das System bisolefinisch war.

Ob und welche funktionelle Gruppen vorhanden waren wurde geprüft, indem kleine Aliquote mit Acetylchlorid, Brom in Tetrachlormethan, Kaliumhydroxid in Methanol oder Lithiumaluminiumhydrid versetzt wurden. Acetylierung hatte keinen Einfluß auf die EAG-Aktivität, aber Bromierung, Verseifung und Reduktion zerstörten sie. Re-Acetylierung des rohen Reduktionsproduktes stellte die Aktivität wieder her, wobei das Produkt die originale gaschromatographische Retentionszeit aufwies. Ein analoges Ergebnis fand man für das Verseifungsprodukt. Hydrierung an Platinoxid eliminierte die EAG-Aktivität, das Produkt hatte die gleiche Retentionszeit wie Hexadecylacetat.

Gaschromatographie, gekoppelt mit einem Massenspektrometer (GC-MS) lieferte ein Massenspektrum mit einem schwachen Molekülion bei $m/e = 280$, wie man es für ein zweifach ungesättigtes C-16-Acetat erwartet. Ferner fand sich ein Fragment bei $m/e = 220$, entstanden aus Molekülion minus Essigsäure, und ein typisch aliphatisches Fragmentierungsmuster bei niederen Massen.

Um Hinweise auf Lage und Geometrie der Doppelbindungen zu erhalten, testete man mehrere einfach ungesättigte C-16-Acetate im EAG aus (EAG-Screening). Man fand, daß trans-6 und cis-11 die stärksten Antworten hervorriefen. Dies deutete die Möglichkeit an, daß (E)-6, (Z)-11-Hexadecadienylacetat die erste Pheromonkomponente für A. polyphemus sei. Um dies zu bestätigen, wurde eine Mikroozonolyse durchgeführt. Die Spaltprodukte hatten die gleiche Retentionszeit wie Valeraldehyd und 6-Oxohexylacetat. Pentandialdehyd wurde nicht beobachtet, offenbar zersetzte sich diese Verbindung in der Säule.

Die Struktur der zweiten Komponente des Pheromonkomplexes wurde durch ein analoges Verfahren aufgeklärt und als (E)-6, (Z)-11-Hexadecadienal identifiziert.

Einen endgültigen Beweis für die Struktur eines Pheromons, bzw. Pheromonkomplexes liefert erst der Vergleich zwischen synthetischem und natürlichem Material hinsichtlich der biologischen Aktivität. In Freilandversuchen ergab sich, daß ein Verhältnis von Acetat zu Aldehyd wie 90 : 10 am attraktivsten auf männliche Tiere ist.

Für ein eingehendes Studium der hier dargestellten Problematik siehe Lit. 20) und dort zitierte Literatur.

3.SPEZIELLER TEIL

3.1.Stereoselektive und stereospezifische Olefinsynthesen

3.1.1.Einführung

Das wachsende Interesse an der Verhaltensauslösung von Pheromonen und ihre Anwendung im Umweltschutz hat zu einer großen Zahl neuer modifizierten Synthesen zur Darstellung dieser Verbindungen geführt³⁾⁴⁸⁾⁻⁵⁴⁾. Diese Synthesen sind stereoselektiv nach der Definition von Rencroft und Sammes: "Stereospezifische Reaktionen sind solche, bei denen stereoisomer unterschiedliche Ausgangssubstanzen jeweils stereoisomer unterschiedliche Produkte liefern. Stereoselektive Reaktionen sind solche, bei denen eines von zwei oder mehreren möglichen stereoisomeren Produkten bevorzugt entsteht. Eine stereospezifische Reaktion muß aber vollständig stereoselektiv verlaufen."

Olefinsynthesen sind in vier Gruppen erfaßbar:

- Eliminierungsreaktionen
- Olefine aus Acetylenen
- elektrozyklische und sigmatrope Reaktionen
- spezielle Olefinierungsreaktionen

Reine Eliminierungsreaktionen scheiden trotz großer Fortschritte bei der mechanistischen Interpretation zur Synthese von Olefinen in der Pheromonchemie von vornherein aus, da sie zuwenig spezifisch verlaufen.

Die partielle Reduktion von Alkinen zu (Z)- oder (E)-Alkenen ist die zur Zeit am häufigsten angewandte Methode zur Darstellung sterisch hochreiner Olefine.

Der Reaktionsverlauf elektrozyklischer und sigmatroper Reaktionen wird von elektronischen Zuständen bestimmt, so daß Produkte nur unter definierten thermischen oder photochemischen Bedingungen entstehen. Die Isomerenreinheit der gebildeten Olefinsysteme wird durch die in letzter Zeit häufige Anwendung bestätigt.

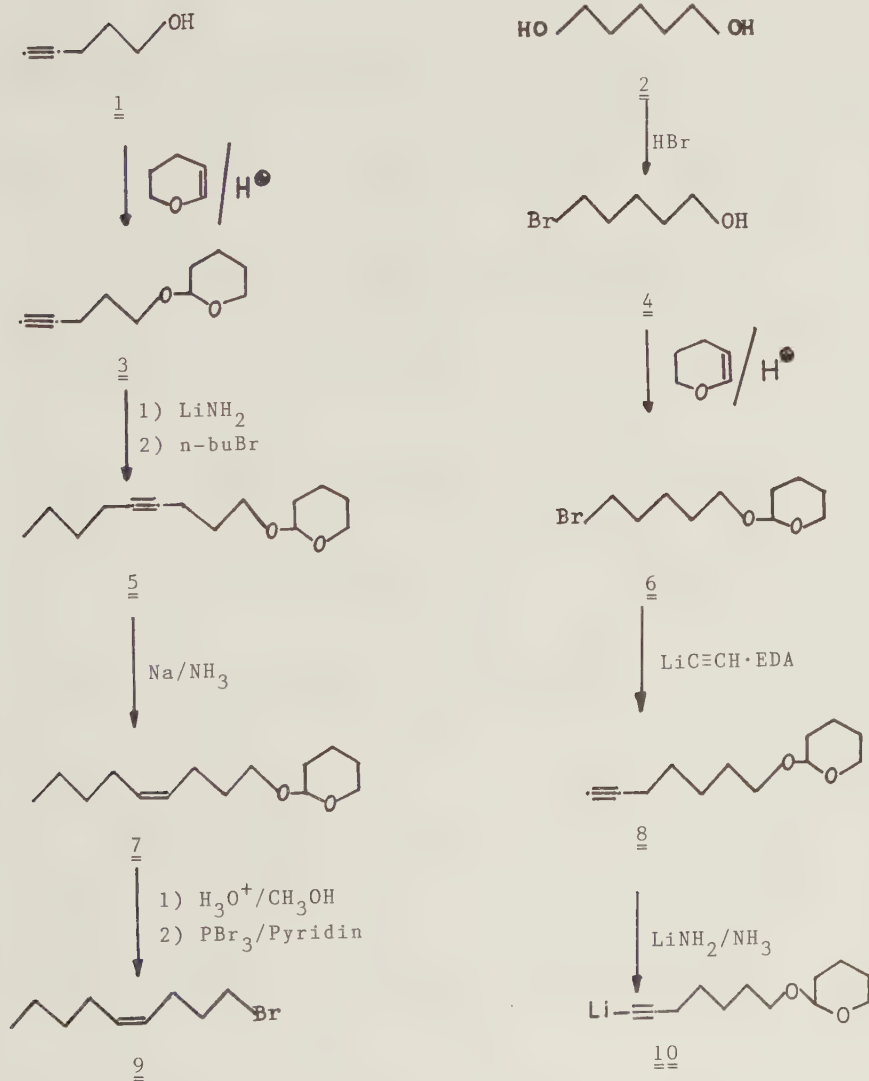
Reaktionen der letztgenannten Gruppe (spezielle Olefinierungsreaktionen, z.B. die Wittigreaktion) überschneiden sich zwar mit den anderen Gruppen, es sind aber so spezielle und spezifische Synthesen, daß ihre Aufstellung in einer eigenen Gruppe gerechtfertigt erscheint.

3.1.2.Olefinsynthesen über Acetylene

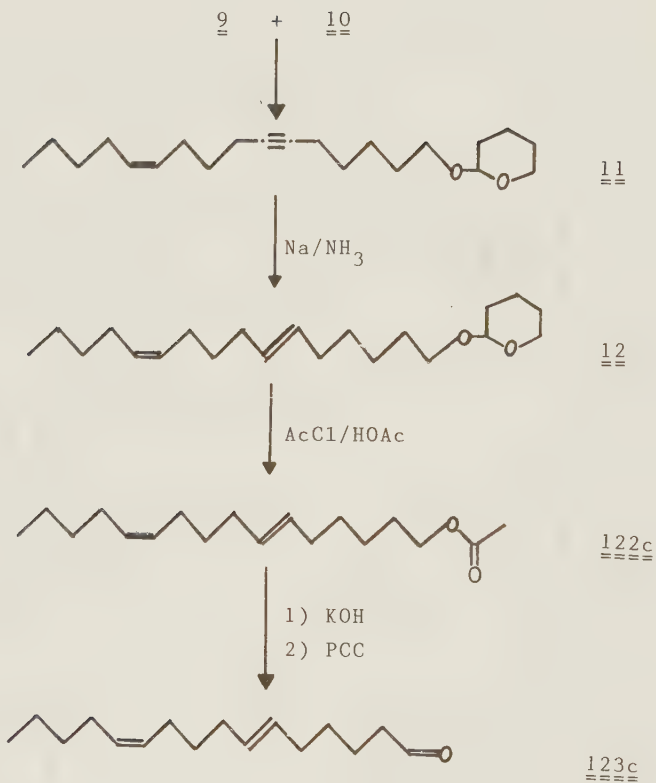
Acetylene stellt man klassisch durch Kupplungsreaktionen von Natrium- oder Lithiumacetyliden mit den entsprechenden Halogeniden dar. Zur Erzeugung des Acetylids werden 1-Alkine mit Lithiumamid, Natriumamid oder n-Butyllithium als Basen umgesetzt. Als Lösungsmittel kommt für die beiden erstgenannten Reagenzien nur flüssiges Ammoniak in Frage, wobei noch ein Cosolvens wie Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid zugesetzt wird. Dient Butyllithium als Base, werden die Reaktionspartner zweckmäßigerweise in Hexan oder Pentan gelöst. Als Beispiel für den Verlauf einer solchen Pheromonsynthese via Acetylene ist in Schema 1 dargestellt, wie Kochansky et al. den Pheromonkomplex von Antheraea Polyphemus darstellten⁴⁵⁾.

Die Alkylierung eines 1-Alkinidanions wie 10 mit primären Halogeniden, beispielsweise 9, kann unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden⁵⁶⁾⁵⁷⁾.

Schema 1: Syntheseweg zur Darstellung des Pheromonkomplexes von A. polyphemus nach Kochansky et al.⁴⁵⁾



Fortsetzung Schema 1:



Um die geringe Löslichkeit längerkettiger Alkylhalogenide und von Alkalimetall-1-alkiniden (besonders der Natriumsalze) in flüssigem Ammoniak zu überwinden, hat man andere Lösemittel allein oder als Cosolvens zu flüssigem Ammoniak untersucht. THF als Cosolvens zu in flüssigem Ammoniak dargestellten Lithiumsalzen von 1-Alkinen liefert mit Alkylbromiden gute Ausbeuten, wenn wirksames Rühren gewährleistet ist. Ein Überschuß von Lithiumamid als Base wird oft eingesetzt, und obwohl das käufliche Reagenz verwendet werden kann, ist frisch dargestelltes Material unbedingt vorzuziehen, da es wesentlich aktiver ist. Ganz allgemein geben Alkylchloride unter diesen Bedingungen schlechtere Ausbeuten. Diesem Mißstand kann man abhelfen, indem dipolare aprotische Solvenzien wie DMF, DMSO und HMPT dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden⁵⁸⁾. Normant⁵⁹⁾ schlägt den Gebrauch von HMPT oder HMPT/THF-Mischungen zur Alkylierung von Natrium-1-alkiniden vor. Die allgemein bevorzugte Methode zur Laborsynthese von Alkylchloriden und -bromiden scheint die Alkylierung von Lithium-1-acetyleniden in HMPT/THF-Mischungen oder HMPT allein zu sein. Wenn die Lithiumsalze mit n-Butyllithiumlösungen in Hexan erzeugt werden, ist es nach Heathcock vorteilhaft, vor der Zugabe des Alkylhalogenids das Hexan aus dem Reaktionsgemisch abzuziehen⁶⁰⁾. Die Kupplung entsprechender Natriumsalze unter diesen HMPT/THF-Bedingungen ist weniger zufriedenstellend, da oft das Auftreten von Dehydrobromierung gefunden wird⁶¹⁾.

Der Gebrauch von DMSO als Solvens ist auf Alkylierungen mit dem käuflichen Lithium-acetylid-Ethylendiamin-Komplex beschränkt (außer als Cosolvens mit flüssigem Ammoniak bei der Kupplung von Natriumacetylid), da die Alkylierungen längerer Lithium- (oder Natrium-)alkinide in diesem Lösungsmittel oft geringe Ausbeuten ergibt⁶¹⁾.

Die Metallierung des Dimethylsulfoxids ist eine Konkurrenzreaktion, und es ist augenscheinlich, daß im Gleichgewicht die Bildung des Dimsylanions vor Bildung des Natrium- oder Lithiumalkinids für alle Acetylene länger als Acetylen selber bevorzugt ist.

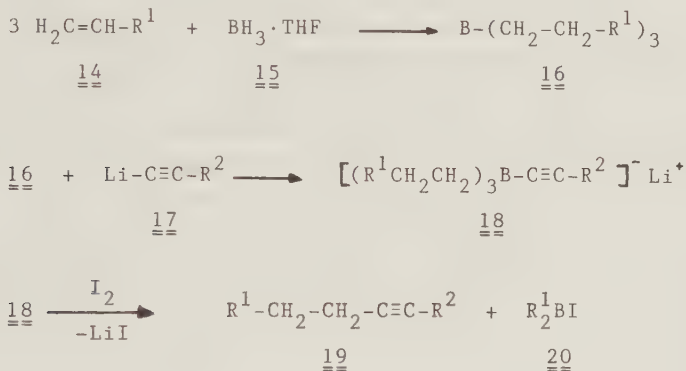
Bei diesen Kupplungsreaktionen sollte man sich der Tatsache bewußt sein, daß mit einem Überschuß an Lithiumalkinid in HMPT oder HMPT/THF 1-Alkine bei Raumtemperatur zu 2-Alkinen isomerisiert werden können. Daß längeres Erhitzen von terminalen Alkinen in homogener Lösung mit Natriumamid in DMSO 2-Alkine ergibt, wird ebenfalls berichtet⁶²⁾. Im Gegensatz dazu wurden interne Acetylene zu 1-Alkinen unter Verwendung von Kalium-3-aminopropylamid in 1,3-Diaminopropan als Lösungsmittel isomerisiert. Beispielsweise werden 2- und 3-Undecin-1-ol mit hohen Ausbeuten unter diesen Bedingungen zu 10-Undecin-1-ol umgesetzt⁶³⁾.

Man sollte auch bedenken, daß Polymetallierung interner und terminaler Alkine mit n-Butyllithium in Ether oder Hexan bei Raumtemperatur stattfinden kann. Diese Seitenreaktion kann jedoch zurückgedrängt werden, indem die Deprotonierung des 1-Alkins mit dem Lithiumorganyl unter 0°C durchgeführt wird.

Die hier genannten Acetylsynthesen führen nur dann zu befriedigenden Ausbeuten, wenn Alkalimetallalkinide mit primären Alkylhalogeniden gekuppelt werden. Setzt man sekundäre Halogenalkane damit um, so gewinnt die Eliminierung gegenüber der Substitution die Oberhand, und die gewünschten Alkine entstehen, wenn überhaupt, nurmehr in geringen Ausbeuten.

Eine von Brown et al.⁶⁴⁾ entwickelte und von Bestmann und Li⁶⁵⁾ in die Pheromonchemie eingeführte, elegante Methode zum Aufbau interner Acetylene umgeht die genannten Schwierigkeiten (Schema 2).

Schema 2: Acetylensynthese nach Brown et al.⁶⁴⁾



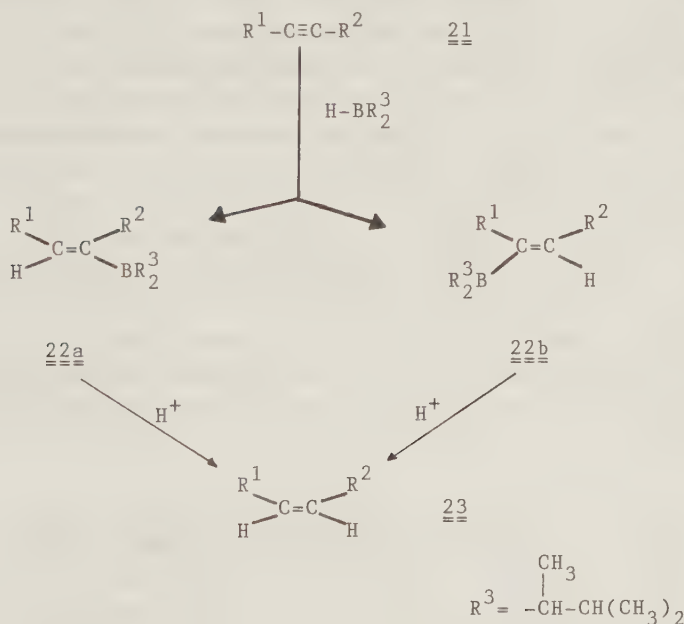
Die terminalen Olefine 14 werden mit dem Boran-Tetrahydrofuran-Komplex 15 zu den Trialkylboranen 16 hydroboriert. Diese vereinigt man mit den Lithiumalkiniden 17 und behandelt die entstandenen Lithium-trialkyl-1-alkinylboranate 18 bei tiefer Temperatur mit Iod, wobei unter Alkylgruppenwanderung der Komplex 18 zum gewünschten Acetylen 19 und dem Dialkyljodboran 20 zerfällt.

Die so gewonnenen Acetylene lassen sich selektiv zu (E)- oder (Z)-Olefinen hydrieren⁶⁶⁾.

Die partielle selektive katalytische Hydrierung von Alkinen (wie z.B. Verbindung 10 in Schema 1) über Lindlar-Katalysator ($\text{Pd}-\text{CaCO}_3-\text{Pb}(\text{OAc})_2$)⁶⁷⁾ in Gegenwart synthetischen Quinolins gibt in hohen Ausbeuten die entsprechenden (Z)-Alkene. Apolare Solvenzien wie Hexan oder Pentan werden dabei den polaren vorgezogen. Wird die Reduktion bei Raumtemperatur ausgeführt, enthält das Produkt 1,5 - 3,5% des korrespondierenden (E)-Alkens. Bei höherer Temperatur und besonders bei Anwesenheit von Alkoholen erhöht sich dieser Anteil auf bis zu 10%⁶¹⁾. Allgemein nahm man an, daß die Stereomutation des (Z)-Olefins unter den hydrierenden Bedingungen über Palladium-Katalysatoren nur in der Anwesenheit von Wasserstoff stattfindet, und daß die Bildung des (E)-Isomeren nur über die Isomerisierung des bereits gebildeten (Z)-Alkens verläuft⁶⁶⁾. Andere finden, daß, wenn die partielle Hydrierung von Acetylenen über mit synthetischem Quinolin vergifteten Lindlar-Katalysator bei niedrigen Temperaturen (-10 bis -30°C) in Pentan, Hexan oder Hexan-THF durchgeführt wird, das entstandene (Z)-Olefin weniger als 0,5% des (E)-Isomeren enthält⁶⁸⁾. Analysen eines während der Reaktion entnommenen Aliquots zeigten, daß der (E)-Anteil schon da entstanden war, mithin nicht durch Isomerisierung aus dem (Z)-Alken. Andere Katalysatoren, wie Palladium auf Bariumsulfat (vergiftet mit synthetischem Quinolin)⁶⁹⁾, "P-2 Nickel" (mit Ethylen-diamin)⁷⁰⁾, und andere Nickel-Katalysatoren⁶⁶⁾ wurden erfolgreich anstatt des Lindlar-Katalysators zur selektiven Reduktion von Dreifachbindungen zu (Z)-Doppelbindungen eingesetzt.

Eine andere (Z)-Olefinsynthese aus Acetylenen verläuft über eine Hydroborierung mit sterisch gehinderten Boranen, wie z.B. Disiamylboran⁷¹⁾⁷²⁾ (Schema 3).

Schema 3: Hydroborierung von Alkinen mit Disiamylboran zu (Z)-Alkenen



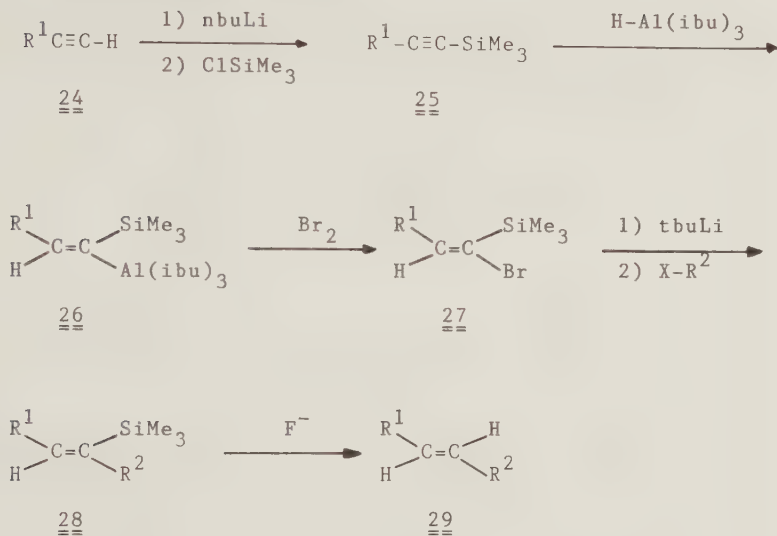
Die Protonolyse der gebildeten Vinylborane 22a und 22b mit einer Carbonsäure ergibt die korrespondierenden (Z)-Alkene. Diese Methode liefert im allgemeinen hohe Ausbeuten reiner cis-Olefine ((Z)-Anteil $\geq 98\%$). Das eingesetzte Disiamylboran sollte frisch hergestellt werden, da andernfalls die Reproduzierbarkeit Schaden nimmt.

Die Darstellung des korrespondierenden (E)-Isomers erfolgt nach einem weit verbreiteten Verfahren durch die Reduktion des Alkins mit metallischem Natrium oder Lithium in flüssigem Ammoniak⁷³⁾⁷⁴⁾. Dabei legt man vorteilhafterweise die Lösung des Alkalimetalls in Ammoniak vor und tropft das Acetylen, gelöst in Ether oder THF, unter gutem Rühren zu. Bei umgekehrter Zugabe wird die Dreifachbindung nur unvollständig reduziert. Werden Alkine größerer Kettenlänge (länger als dreizehn Kohlenstoffatome) hydriert, so findet man im Reaktionsprodukt noch Ausgangsmaterial. Diesem der geringen Löslichkeit längerer Kohlenwasserstoffe in flüssigem Ammoniak zuzuschreibenden Mißstand kann abgeholfen werden, indem man die Ammoniakmenge erhöht und zudem noch ein Cosolvens wie THF zugesetzt⁷⁵⁾. Das entstandene (E)-Olefin ist normalerweise sehr rein mit einem nicht nachweisbaren (Z)-Anteil⁷⁵⁾.

(E)-Alkene lassen sich ebenfalls in hoher sterischer Reinheit durch Reduktion der entsprechenden Alkine mit Lithiumaluminiumhydrid in Diglyme als Lösungsmittel darstellen⁷⁶⁾.

In jüngster Zeit wurde von Bestmann und Zeibig eine modifizierte Acetylensynthese zur Darstellung von (E)-Olefinen entwickelt⁷⁷⁾ (Schema 4). Dabei werden die Acetylene 24 zunächst mit n-Butyllithium deprotoniert und mit Chlortrimethylsilan in die entsprechenden Trimethylsilylacetylene 25 überführt. An diese wird Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) addiert und die Zwischenprodukte 26 mit Brom zu den Vinylbromiden 27 umgesetzt. Metall-Halogen-Austausch, gefolgt von der Zugabe eines Alkylhalogenids liefert die Trimethylsilylolefine 28, in denen die Reste R¹ und R² bereits trans zueinander stehen. Abschließende Desilylierung ergibt die (E)-Alkene 29 in hoher sterischer Reinheit ((Z)-Anteil $\leq$ 2%).

Schema 4: (E)-Olefinsynthese nach Bestmann und Zeibig⁷⁷⁾



3.1.3. Die Carbonylolefinierung nach Wittig

In den späten vierziger Jahren dieses Jahrhunderts untersuchten G. Wittig et al. die Reaktion von Tetramethylammoniumbromid mit lithiumorganischen Reagenzien. Dabei entstand Trimethylammoniummethylenid, welches dreißig Jahre zuvor schon von H. Staudinger dargestellt worden war. Zur Charakterisierung der reaktiven Verbindung wurde ein Abfangprodukt mit Benzophenon und etherischem Bromwasserstoff gebildet.

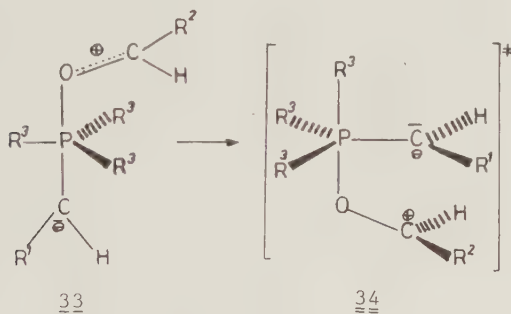
Wurde der Stickstoff gegen Phosphor ausgetauscht, ergab sich eine analoge Reaktion. Ein völlig überraschendes Ergebnis erhielt Wittig, als er Triphenylphosphonium-methylid 30 mit Benzophenon behandelte. Er isolierte in einer Ausbeute von 85% 1,1-Diphenylethylen 32 und Triphenylphosphinoxid 31.⁷⁸⁾



Die von ihm gefundene neue Reaktion wurde von Wittig selbst auf α -monosubstituierte Phosphormethylide ausgedehnt. Man fand, daß die entstandenen Olefine etwa je zur Hälfte aus dem trans- und dem cis-Isomeren bestanden⁷⁹⁾. Bei einer Naturstoffsynthese erkannten Bohlmann et al.⁸⁰⁾, daß Triphenylalkylidenphosphorane nicht unbedingt unselektiv reagieren, sondern in manchen Fällen die thermodynamisch weniger stabilen (Z)-Isomeren bevorzugt bilden. Shemyakin et al. studierten als erste die (Z)-Stereo-selektivität der Wittigreaktion und wiesen auf ihren präparativen Wert hin⁸¹⁾. Der Anteil an cis-Isomeren konnte mittlerweile auf 98% gesteigert werden⁸²⁾.

Die Frage nach dem Mechanismus der Wittigreaktion stellten sich mehrere Arbeitskreise. Vor allem in der Anfangszeit beschrieben einige Autoren den Zusammentritt von Ylid mit Carbonylverbindung als Betain⁷⁹⁾⁸³⁾. In "salzfreiem" Medium konnten jedoch solche Betaine nie nachgewiesen werden, nur in einigen Fällen in Form ihrer Lithiumsalzaddukte. Schneider formuliert einen Mechanismus, bei dem dem C-C-verknüpfendem ersten Schritt eine Carbonylsauerstoff-Ylidphosphor-Koordination vorausgeht⁸⁴⁾. Dabei kann dieser trigonalbipyramidale Komplex 33

eine sterisch günstige Konformation einnehmen, aus der heraus sich das sterisch ungünstige erythro-Oxaphosphetan (37 in Schema 5) bildet.

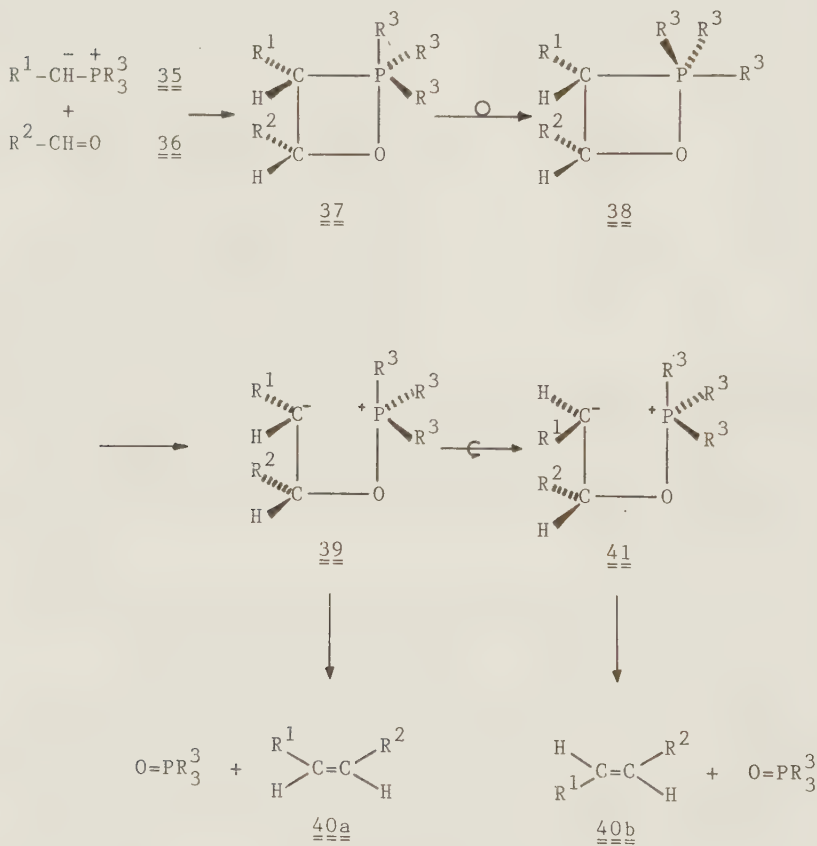


Ugi et al. zeigten⁸⁵⁾, daß sich aus 33 nach zweimaliger Pseudorotation ein Übergangszustand 34 mit apicaler P-O- und äquatorialer P-C-Bindung bilden kann. Aus dieser Konformation entsteht nach C-C-Verknüpfung und Abspaltung von Phosphanoxid das cis-Alken.

Einen vollkommen anderen Weg in der mechanistischen Betrachtung der Carbonyl-olefinierung nach Wittig beschreibt Vedejs⁸⁶⁾. In einer thermisch erlaubten $[\pi^2a+\pi^2s]$ -Cycloaddition bildet sich der Oxaphosphetan-Vierring direkt aus den Ausgangsverbindungen. Die senkrechte Annäherung von Ylid- und Aldehyd-C-O-Doppelbindung in der am wenigsten gehinderten Orientierung würde direkt zum am meisten gehinderten erythro-Oxaphosphetan führen, welches selektiv zum cis-Olefin reagiert.

Neuere Erkenntnisse über den Verlauf der Wittigreaktion gewann man im Arbeitskreis um H.J. Bestmann mit Hilfe der ³¹P-Phosphor-Kernresonanzspektroskopie⁸⁷⁾⁸⁸⁾. Bei -80°C konnten zwei Oxaphosphetane nachgewiesen werden. Dies führte zur Aufstellung des folgenden Mechanismus (Schema 5):

Schema 5: Mechanismus der Wittig-Reaktion nach Bestmann⁸⁸⁾

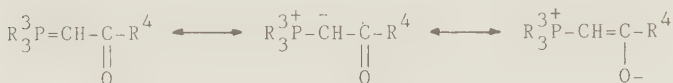


Ein Phosphorylid 35 und ein Aldehyd 36 bilden in einer $[2+2]$ -Cycloaddition ein Oxaphosphetan 37. Anschließend wandert das Ylid-Kohlenstoffatom durch Pseudorotation zur apicalen Position der trigonalen Bipyramide der pentakoordinierten Phosphorverbindung 38. Gemäß den Westheimer-Regeln über den Ein- und Austritt von Nucleophilen beim wechselseitigem Übergang von tetra- und pentakoordinierten Phosphor⁸⁹⁾, kann die C-P-Bindung unter Bildung des Betains 39 brechen. Wenn R^1 ein elektronen-drückender Substituent ist, und die Phosphorliganden R^3 Phenylgruppen sind, dann ist die Lebensdauer von 39 sehr kurz, Triphenylphosphanoxid wird rasch eliminiert, und die (Z)-Alkene 40a werden gebildet. Wenn jedoch R^2 eine elektronenziehende Gruppe ist, ist die Lebensdauer von 39 deutlich verlängert. Nun kann eine Rotation um die C-C-Achse stattfinden, das thermodynamisch stabilere threo-Betain 41 entsteht, aus welchem trans-Olefine resultieren. Als Indiz zur Stützung dieses Mechanismus können ab-initio-Rechnungen an Modellverbindungen angesehen werden⁹⁰⁾, bei denen man relativ geringe Energiedifferenzen für Pseudorotationen findet.

Wenn auch bislang nicht alle mechanistischen Einzelheiten der Wittigreaktion mit reaktiven Yliden aufgeklärt werden konnten, so haben doch eingehende Studien gezeigt, daß unverzweigte Triphenylalkylidenphosphorane bei tiefer Temperatur ein durchschnittliches (Z)-(E)-Verhältnis von 95:5% ergeben, solange man in salzfreier Lösung arbeitet.

Die (E)-Selektivität wurde als allgemeines Merkmal der Wittigreaktion immer dann gefunden, wenn sogenannte stabile Ylide eingesetzt wurden⁸³⁾. Phosphorylide, die in α -Stellung mit elektronegativen und mesomeriefähigen

Funktionen, wie Ester- oder Nitrilgruppen, substituiert sind, können als an der Luft stabile, beständige Verbindungen isoliert werden, charakteristisch ist die ausgedehnte Delokalisierung der negativen Ladung.



Bei der Umsetzung mit Aldehyden führen sie bevorzugt zu trans-Olefinen (Schema 5, 40b, $\text{R}^1 = \text{COOR}; \text{CN}; \text{CHO}; \text{usw.}$).

Großen Einfluß auf den sterischen Verlauf der Wittigreaktion haben auch die drei Liganden R^3 am Phosphor. Werden nämlich die Phenyl- gegen Alkylgruppen ersetzt, so isoliert man nach der Reaktion mit Aldehyden überwiegend trans-Olefine. Da die Alkylreste im Gegensatz zu den elektroziehenden Phenylgruppen die Elektronendichte am Phosphor erhöhen, erfolgt die Abspaltung von Trialkylphosphanoxid (31, $\text{R}^3 = \text{Alkyl}$) aus dem Zwitterion 39 wesentlich langsamer als die von Triphenylphosphanoxid (31, $\text{R}^3 = \text{Phenyl}$). Dadurch wird eine Rotation um die C-C-Achse ermöglicht, die bevorzugte Antikonformation 41 stellt sich ein, das trans-Olefin 40b entsteht.

Bei reaktiven Yliden erreicht man selektive (E)-Olefinierung, wenn man bei tiefer Temperatur (unter -30°C) das Oxaphosphetan 37 mit Butyllithium deprotoniert⁸³⁾. Reprotonierung durch Wasser oder Alkohol läßt ein Oxaphosphetan mit anti-Konformation entstehen, das zu trans-Olefinen abreagiert. Die Anwesenheit von Lithiumsalzen führt bei dieser Methode zur Steigerung der Ausbeuten.

Zwischen den stabilen und den reaktiven Yliden stehen die mäßig mesomeriestabilisierten Phosphorane, man bezeichnet sie als "moderiert". Ein Vertreter dieser Gruppe, Das Benzylidentriphenylphosphoran, zeigt in seinem stereochemischen Verhalten bei der Wittigreaktion mehr Ähnlichkeit mit den stabilen als mit den reaktiven Yliden. Bei der Umsetzung mit Benzaldehyd wurde in Ab-, beziehungsweise in Anwesenheit von Lithiumsalzen Stilben mit einem (Z)-(E)-Verhältnis von 44:56, beziehungsweise 67:33 erhalten⁹¹). Die höchste (E)-Selektivität konnte bei moderierten Yliden durch Umsetzung von Benzylidencyclohexylphosphoran mit Benzaldehyd in protischen Solvenzien erreicht werden. Dabei erhielten Bestmann und Kratzer Stilben mit einem trans-Gehalt von 95%⁹²).

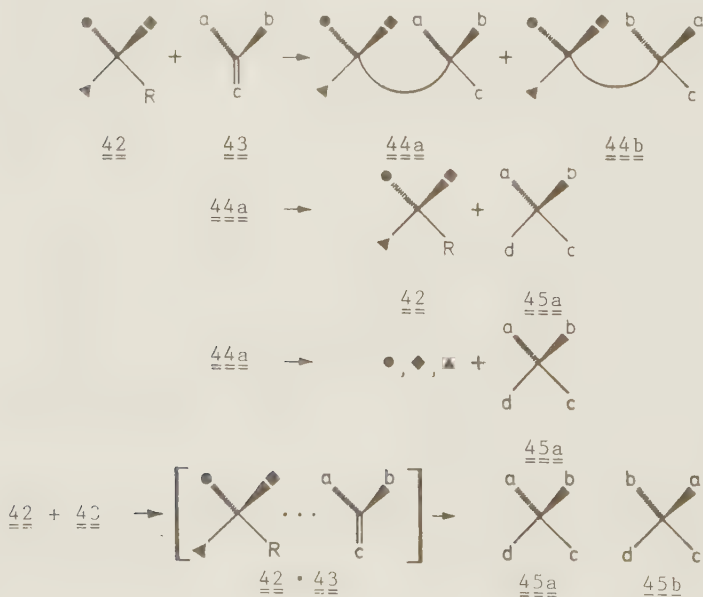
3.2. Enantioselektive Synthesen

3.2.1. Einführung

Die Synthese enantiomerenreiner organischer Verbindungen, auf der das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag, stellt sowohl für den akademisch arbeitenden, als auch für den Industriechemiker eine Herausforderung dar. Die Kunst der organischen Synthese hat einen Punkt erreicht, wo eine perfekte Totalsynthese einer Vielzahl hochinteressanter Substanzen denkbar erscheint, die vor allem hinsichtlich ihrer biologischen Eigenschaften nützlich sind. Viele biologisch aktive Moleküle besitzen ein oder mehrere Asymmetriezentren, wobei die spezifische Aktivität nur von einem Stereoisomer ausgelöst wird.

Die einzelnen Schritte einer mehrstufigen Synthese sollen möglichst selektiv ablaufen. Man unterscheidet zwischen regioselektiven (Aufbau von Verbindungen mit definierter Konstitution), diastereoselektiven (Aufbau von Verbindungen mit definierter relativer Konfiguration) und enantioselektiven Reaktionen (Aufbau von Verbindungen mit definierter absoluter Konfiguration), wobei die letzten beiden als stereoselektive Reaktionen bezeichnet werden.

Aus Verbindungen mit einem Chiralitätszentrum können bei einer Reaktion an einem prochiralen Zentrum zwei Diastereomere gebildet werden⁹³⁾⁹⁴⁾.



Reagiert ein prochirales Molekül 43 mit einem chiralen Molekül 42, so können unter Bildung eines neuen Chiralitätszentrums die beiden Diastereomere 44a und 44b (Gl.a)) entstehen. Als Maß für die Diastereoselektivität einer Reaktion wird der Diastereomerenüberschuß de (= diastereomeric excess) angegeben:

$$de = \frac{C_{\underline{44a}} - C_{\underline{44b}}}{C_{\underline{44a}} + C_{\underline{44b}}} \times 100\%$$

Entsteht ausschließlich eines der beiden Diastereomeren, so handelt es sich um eine diastereospezifische Reaktion (de = 100%). 44a und 44b können im weiteren Verlauf der Synthese unter Bildung eines neuen Enantiomers 45a, bzw. 45b gespalten werden, wobei entweder chirales 42 zurückgewonnen wird (Gl. b)) oder nicht (Gl. c)). Analoges gilt, wenn man anstelle der prochiralen Verbindung 43 ein racemisches Substrat mit dem chiralen Hilfsreagenz 42 zu den Diastereomeren 44a und 44b umsetzt, welche man mit Hilfe physikalischer Methoden trennen kann (Racematspaltung).

Werden äquivalente oder katalytische Mengen des chiralen Moleküls 42 mit einem prochiralen Molekül 43 - intermediär wird der Komplex 42·43 gebildet - zu den neuen chiralen Verbindungen 45a und/oder 45b umgesetzt, so spricht man von einer enantioselektiven Reaktion (Gl.d)). Als Maß für die Enantioselektivität einer solchen Reaktion wird der Enantiomerenüberschuß ee (= enantiomeric excess) oder die optische Ausbeute angegeben:

$$ee = \frac{C_{\underline{\underline{45a}}} - C_{\underline{\underline{45b}}}}{C_{\underline{\underline{45a}}} + C_{\underline{\underline{45b}}}} \times 100\%$$

$$\text{optische Ausbeute} = \frac{\alpha}{\alpha_0} \times 100\%$$

α = gemessener Drehwert des Produktes

α_0 = Drehwert des reinen Enantiomers

Optische Drehwerte können empfindlich durch experimentelle Bedingungen beeinflusst werden, auch die Anwesenheit unvermuteter Verunreinigungen kann stören. So finden G.S.Poindexter und A.I.Meyers für nach verschiedenen Reduktionsverfahren dargestelltes (S)-Leucinol nach der Mosher-Methode⁹⁵⁾ einen Enantiomerenüberschuß von 99%, aber die spezifischen Drehwerte variieren zwischen 1,5 und 3,5°. Da die Reinheit der Aminoalkohole gaschromatographisch zu > 98% bestimmt wurde, schreiben die Autoren diese enormen Drehertschwankungen Verunreinigungen im Spurenbereich zu⁹⁶⁾. Viele dieser Probleme kann man vermeiden, wenn der Enantiomerenüberschuß eines Produktes durch direkte Methoden bestimmt werden kann, die nicht auf dem Messen des optischen Dreherts beruhen. Bei diesen Methoden läßt man das zu analysierende Enantiomergemisch mit einem Überschuß eines reinen Enantiomers reagieren. Die entstandenen diastereomeren Verbindungen oder Komplexe werden mittels NMR, Gas- oder Hochdruckflüssigchromatographie untersucht.⁹⁵⁾⁹⁷⁻⁹⁹⁾

Zu diesen direkten Methoden zählen in neuerer Zeit auch Verfahren, die ohne eine Derivatisierung der zu untersuchenden chiralen Verbindung auskommt. So läßt sich

der Enantiomerenüberschuß NMR-spektroskopisch ermitteln, indem man die Probe in einem chiralen Solvens löst. Gaschromatographie an chiralen stationären Phasen erlaubt ebenfalls eine unmittelbare Bestimmung der Enantiomerenreinheit⁹⁹⁾. Gleiches gilt für flüssigchromatographische Verfahren⁹⁹⁾.

Die enantiomerenreinen Edukte asymmetrischer Synthesen, die chiralen Bausteine oder Hilfsstoffe 42, können entweder im Laboratorium hergestellt oder aus Naturstoffen isoliert werden. In der Regel wandelt die Natur prochirale Edukte enantioselektiv in chirale Produkte um. Dem Chemiker steht somit eine große Zahl von Naturstoffen ("chiraler pool") als Bausteine für asymmetrische Synthesen zur Verfügung. Den breitesten Raum nehmen dabei Aminosäuren ein⁹³⁾⁹⁴⁾.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung chiraler Bausteine besteht in der enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone zu chiralen Alkoholen unter mikrobieller asymmetrischer Katalyse¹⁰⁰⁾. In jüngster Zeit waren derartige Reduktionen Teilschritte bei zahlreichen Totalsynthesen¹⁰¹⁾. Dabei setzt man sowohl isolierte Enzyme (Oxidoreduktasen) oder intakte Zellen ein. Einem Nachteil des Verfahrens, daß nur eines der beiden Enantiomeren gebildet wird, versucht man zu begegnen, indem man durch Verwendung verschiedener Mutanten, die man durch Züchten oder "Protein-Engeneering" erhalten kann, chirale Alkohole beider Konfigurationen mit hoher optischer Reinheit leicht in größeren Mengen zugänglich werden.

3.2.2. Die Asymmetrische Synthese

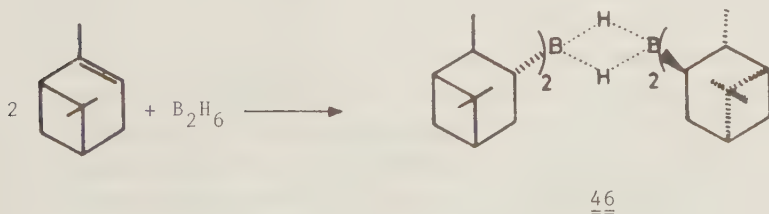
Der Begriff "Asymmetrische Synthese" ist ein zuerst 1894 von E. Fischer benutzter und 1904 von Marckwald¹⁰²⁾ definierter Begriff: "Asymmetrische Synthesen sind solche, welche aus symmetrisch constituirten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch-activer Stoffe, aber unter Vermeidung jeden analytischen Vorgangs*, optisch-active Substanzen erzeugen." Eine breitere Definition wurde von Morrison und Mosher vorgeschlagen¹⁰³⁾. Eine asymmetrische Synthese ist eine Reaktion, in der eine achirale Einheit in einem Ensemble von Substratmolekülen durch einen Reaktanden in eine chirale Einheit überführt wird, und zwar so, daß die stereoisomeren Produkte (enantiomer oder diastereomer) in ungleichen Mengen gebildet werden. Das heißt, eine asymmetrische Synthese ist ein Prozeß, der eine prochirale Einheit in eine chirale Einheit überführt, so daß ungleiche Mengen stereoisomerer Produkte resultieren." Der Reaktand, der dabei eine Rolle spielt, kann chemische Reagenzien, Lösungsmittel, Katalysatoren und physikalische Faktoren wie zirkular polarisiertes Licht sein.

In einer asymmetrischen Synthese müssen Substrat und Reagenz bei der Vereinigung diastereomere Übergangszustände bilden. Einer der beiden Reaktanden muß ein Chiralitätszentrum besitzen, um Asymmetrie induzieren zu können. Meistens wird diese Asymmetrie durch Überführung trigonaler Kohlenstoffatome in tetraedrale

* Unter "analytischen Vorgang" versteht Marckwald beispielsweise das Auslesen diastereomerer Salze, also eine Racematspaltung.

an einer funktionellen Gruppe erzeugt, wie z.B. Carbonyl, Enamin, Hydrazon, Imin und Olefin. So sind beispielsweise die beiden π -Seiten einer Carbonylverbindung mit mindestens einem Chiralitätszentrum diastereotop. Deshalb können bei der Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen wie Grignard-Reagenzien oder Enolaten Diastereomere in ungleichen Anteilen entstehen. Diese Art der 1,n-asymmetrischen Induktion¹⁰³⁾ wird als diastereofaciale Selektivität bezeichnet¹⁰⁴⁾. Obwohl dieses Phänomen schon seit 1894 bekannt ist, haben erst Cram et al. eine gewisse Systematisierung vorgenommen¹⁰⁵⁾. Die Cram-Regel besagt, daß ein α -chiraler Aldehyd oder ein α -chirales Keton eine Konformation annimmt, in der der größte der drei α -Substituenten antiperiplanar zur Carbonylgruppe angeordnet ist. Der nucleophile Angriff erfolgt dann von der sterisch weniger abgeschirmten Seite. Neben dem Cram-Modell sind auch andere Erklärungsmöglichkeiten bekannt.

Asymmetrische Synthesen via chirale Organoborane untersuchten Brown et al.¹⁰⁶⁾. Als ein Beispiel sei die Hydroborierung von α -Pinen zur Bildung von sym-Tetraisopinocampheyldiboran 46 angeführt.



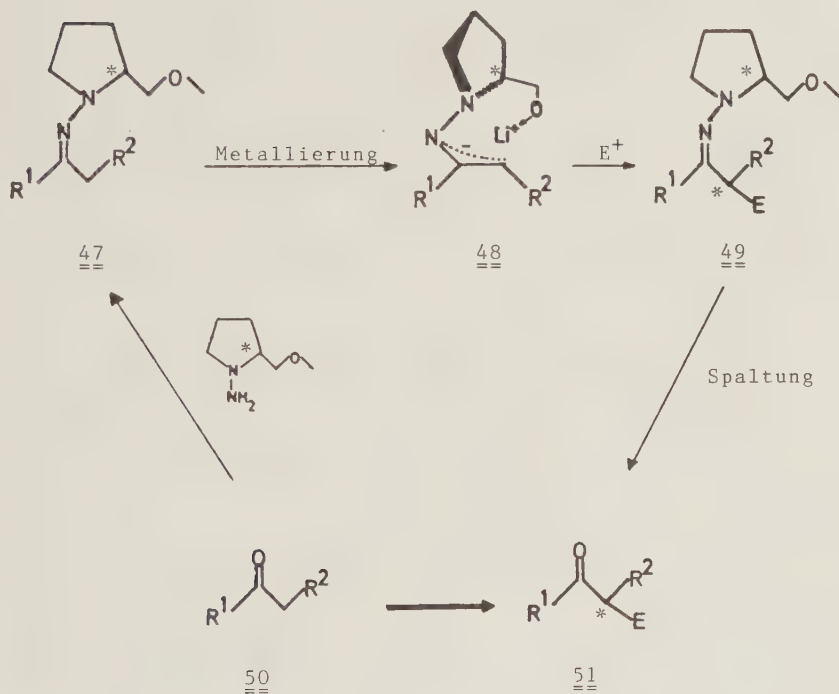
Diese chirale Organoboran-Verbindung kann in zweierlei Hinsicht zur Darstellung optisch aktiver Verbindungen

verwendet werden. Einerseits kann 46 unter asymmetrischer Induktion an (Z)-Olefine angelagert werden, Oxidation des Hydroborierungsproduktes liefert chirale Alkohole. Man kann andererseits mit diesem Reagenz jedoch auch prochirale Ketone zu den korrespondierenden optisch aktiven Alkoholen reduzieren.

Eine wirksame asymmetrische Synthese unter C-C-Verknüpfung und simultaner Erzeugung eines neuen Chiralitätszentrums wurde 1976 von D.Enders und H.Eichenauer vorgestellt¹⁰⁷⁾. Aufbauend auf ersten Arbeiten von Yamada und Horeau über die enantioselektive Alkylierung von Cyclohexanon haben sie eine allgemein anwendbare Methode entwickelt, die die asymmetrische Synthese von α -substituierten Aldehyden und Ketonen in guten chemischen Ausbeuten und meist hoher Enantiomerenreinheit gestattet¹⁰⁸⁾. Grundlage für die im folgenden beschriebene Methode war die Tatsache, daß metallierte Hydrazone als hochreaktive "Azaenolate" regio- und stereoselektive C-C-Verknüpfungen erlauben¹⁰⁹⁾, daß die Aminosäure Prolin, beziehungsweise deren Derivate sich als chirale Induktoren in asymmetrischen Synthesen bestens bewährt haben⁹³⁾⁹⁴⁾, und die Erkenntnis, daß ein Methoxiligand Organolithium-Verbindungen durch intramolekulare Chelatisierung konformative Starrheit verleiht¹¹⁰⁾.

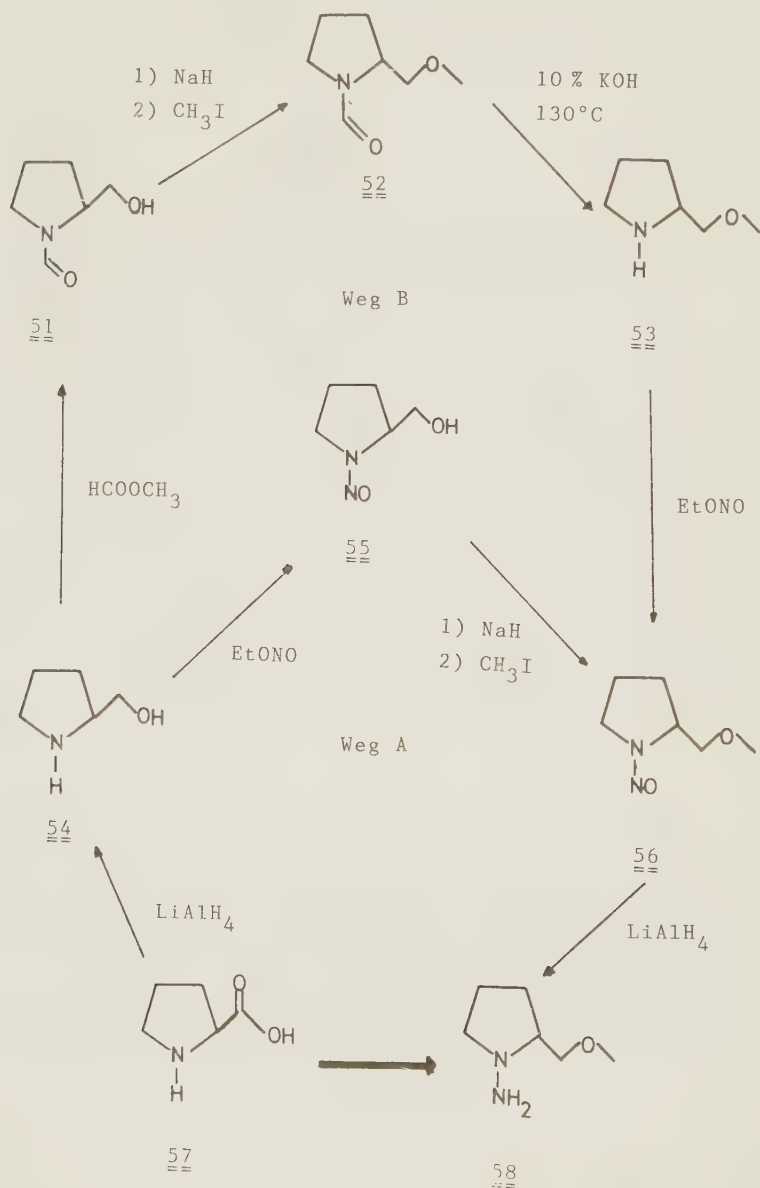
Schema 6 zeigt den von den Autoren eingeschlagenen Weg zur Darstellung α -verzweigter chiraler Aldehyde und Ketone¹⁰⁸⁾. Die Carbonylverbindungen 50 werden in die chiralen Hydrazone 47 überführt, deren Metallierung die Derivate vom Typ 48 ergibt. Die Azaenolate 48 werden zu den Produkten 49 alkyliert, welche oxidativ oder hydrolytisch zu den nun optisch aktiven, α -substituierten Carbonylverbindungen 51 gespalten werden.

Schema 6: Asymmetrische Synthese von α -substituierten Aldehyden und Ketonen via metallierte Hydrazone des (R)- und (S)-1-Amino-2-(methoximethyl)pyrrolidins (RAMP und SAMP).



Grundvoraussetzung für eine präparativ nützliche asymmetrische Synthese unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen einer chiralen Hilfssubstanz ist, daß letztere einfach, billig und in ausreichender Menge aus dem "chiralen pool"¹¹¹⁾ zugänglich ist. Beide Enantiomere

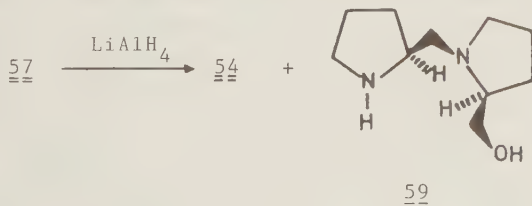
Schema 7: Darstellung des chiralen Hydrazins 58 (SAMP),
(RAMP) aus (S)-, bzw. (R)-Prolin 57.



aller wichtigen Aminosäuren sind in großen Mengen (1000 kg) kommerziell erhältlich⁹³⁾.

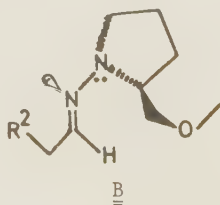
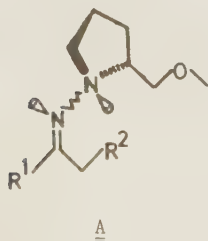
Die Aminosäure Prolin erfüllt diese Bedingungen. Das chirale Hydrazin 58 ist aus Prolin 57 in vier Stufen im Molmaßstab herzustellen. Hierbei wird 57 mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran zum Prolinol 54 reduziert, mit Ethylnitrit in Tetrahydrofuran quantitativ zum Nitrosamin 55 nitrosiert¹¹²⁾, gefolgt von einer Veretherung mit Natriumhydrid/Methyljodid zur Methoxiverbindung 56. Erneute Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion liefert SAMP/RAMP als farbloses Öl, das im Kühlschrank (-18°C) lange Zeit unverändert aufbewahrt werden kann (Schema 7, Weg A).

Ein zweiter Weg führt über sechs Stufen ebenfalls zum Ziel (Weg B). Hierbei wird die Aminogruppe von Prolinol 54 durch Formylierung zu 51 geschützt und nach O-Methylierung zu 52 und Abspaltung der Formylgruppe zum Amin 53 durch Nitrosierung das gemeinsame Zwischenprodukt 56 erhalten. In beiden Fällen genügt es, Prolinol 54 und das Endprodukt 58 durch Destillation zu reinigen. Die Gesamtausbeute 57 → 58 ist für beide Routen etwa gleich. Nach anfänglichen Schwierigkeiten (10%) konnte die Ausbeute auf maximal 60% gesteigert werden. Bei der Reduktion von Prolin entsteht neben Prolinol eine zweite Verbindung, die aus dem Destillationsrückstand isoliert werden konnte. Aufgrund spektroskopischer und analytischer Daten schrieben ihr Enders und Eichenauer die Konstitution 59 zu¹⁰⁸⁾.



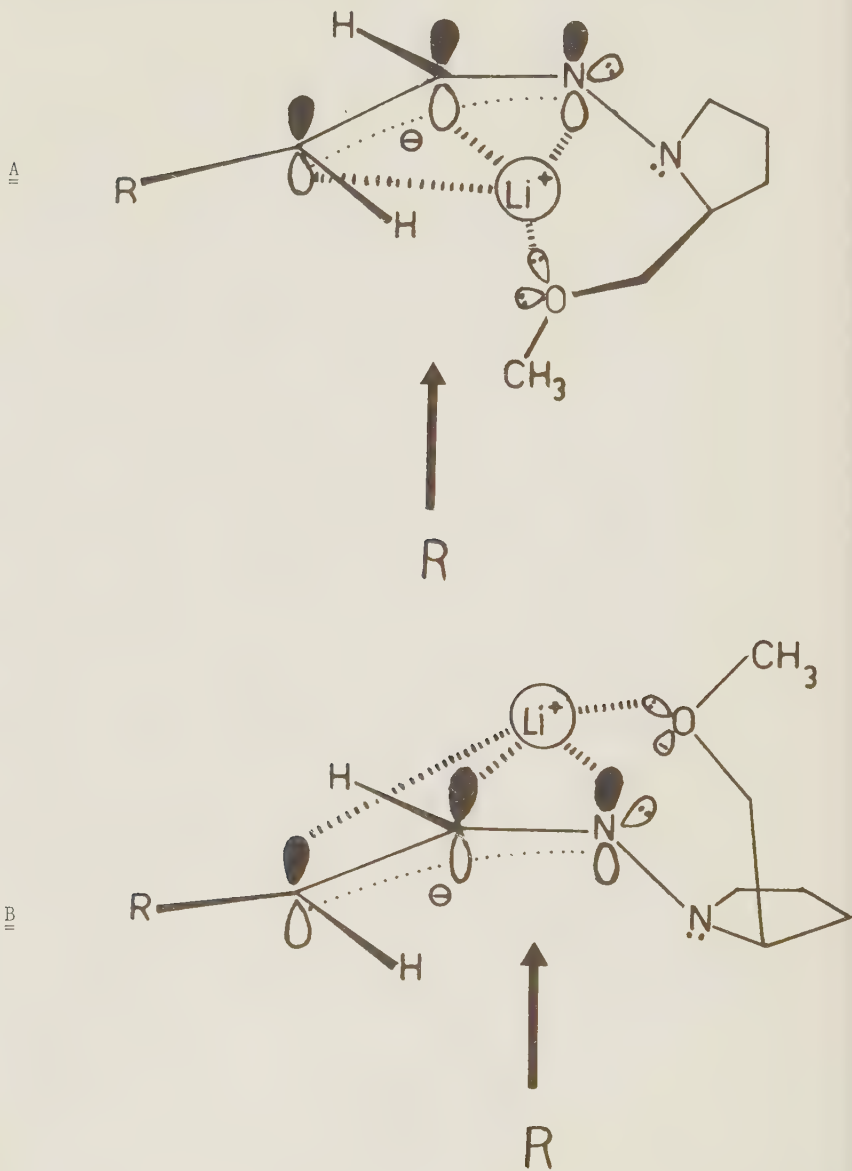
Alle Reaktionsschritte in Schema 7 verlaufen racemisierungsfrei, so daß SAMP/RAMP optisch rein erhalten wird¹¹³⁾. Dies zeigt sich am gleichen, nach beiden Wegen reproduzierbar erhaltenen Drehwert und vor allem daran, daß mit SAMP asymmetrische Synthesen mit praktisch 100% Enantiomerenüberschuß gelungen sind. Die optische Reinheit von 58 kann sehr einfach mit dem NMR-Verschiebungsreagenz Tris[3-(heptafluor-1-hydroxybutyliden)-(d)-campherato]-europium(III) (Fa. Aldrich) überprüft werden. Im NMR-Verschiebungsexperiment spaltet das Signal der Methoxigruppe von racemischem 58 zu zwei separaten Singulett auf, während SAMP/RAMP unter gleichen Bedingungen innerhalb der Meßgenauigkeit keine Signalverdopplung erkennen läßt¹⁰⁸⁾.

Die chiralen RAMP/SAMP-Hydrazone 47 bilden sich nach Schema 6 praktisch quantitativ und in hoher Reinheit durch Mischen der reinen Aldehyde (bei 0°C) und Ketone (bei Raumtemperatur) mit dem chiralen Hydrazin 58 und Rühren bei Raumtemperatur (Aldehyde), beziehungsweise bei 60°C (Ketone). Die nach Aufarbeitung und fast rückstandsfreier Destillation erhaltenen Hydrazone 47 sind farblose bis hellgelbe Öle, die bei -20°C praktisch unbegrenzt haltbar sind. An Luft und Licht zersetzen sie sich jedoch allmählich unter Braunfärbung. Aufgrund von PE- und UV-spektroskopischen Untersuchungen konnten Enders et al. zeigen, daß Ketonhydrazone analog zu Dimethylhydrazonen die Konformation A, Aldehydh Hydrazone jedoch die Konformation B bevorzugt einnehmen.



Die Metallierung der Hydrazone 47 gelingt mit Lithium-diisopropylamid (LDA) in Tetrahydrofuran, oder aber mit "aktiviertem Amid" nach Normant¹¹⁴⁾ in einer Mischung aus Hexamethylphosphorsäuretriamid und Benzol. ¹H-NMR-Untersuchungen¹¹⁵⁾ zeigen starke intramolekulare Chelatisierung des Lithiums in den metallierten Hydrazonen 48, so daß die anschließende Alkylierung praktisch ausschließlich von der Unterseite her erfolgt. Wenngleich die stereochemischen Aspekte für die in dieser asymmetrischen Synthese entscheidenden Deprotonierungs- und Metallierungsstufen sowie für die darauffolgende Alkylierung bislang noch nicht völlig geklärt sind, so scheint erwiesen, daß im Falle von Aldehyd-SAMP-Hydrazonen die lithiierte Zwischenstufe 48 in der $E_{CC}-Z_{CN}$ -Konformation vorliegt, durch welche die Enantioselektivität und damit das Diastereomerenverhältnis im Alkylierungsprodukt entscheidend beeinflußt wird. Offen ist aber noch die Konformation der N-N-Bindung und die Stellung des Pyrrolidinrings, durch die, entsprechend der somit definierten Lage des durch die Methoximethylgruppe koordinierten Lithiumkations zu einer der beiden enantiotopen Seiten des α -Kohlenstoffatoms, die absolute Konfiguration des Produktaldehyds bestimmt wird. Nach allen bisher durchgeführten elektrophilen Substitutionsreaktionen an lithiierten SAMP-Hydrazonen ist die absolute Konfiguration der neuen α -chiralen Aldehydverbindung exakt vorhersagbar. Sie ist dann stets (R)-konfiguriert, wenn der neu eintretende Substituent E (siehe Schema 6), entsprechend der Klassifizierung nach Cahn, Ingold und Prelog¹¹⁶⁾ von niedrigerer Priorität ist als der Rest R^2 in der Ausgangsverbindung. Bei RAMP-Hydrazonen gilt dies umgekehrt.

Abb. 7: N-N-Konformere lithiiertes SAMP-Aldehydhydrazone



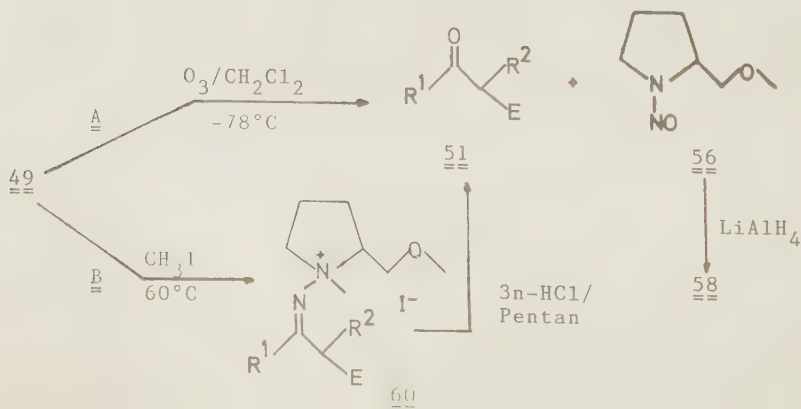
Diese Tatsache untermauert ebenfalls, daß die lithiierte Zwischenstufe in einer festen konformativen Struktur vorliegen und die nachfolgende Alkylierungsreaktion einem einheitlichen Mechanismus mit definierter Stereochemie folgen muß. Abb. 7 zeigt zwei mögliche N-N-Konformere lithiiertes SAMP-Aldehydhydrazone. Dabei ist die Z_{CN}, E_{CC}^- Konfiguration beibehalten, die N-N-Bindung von A nach B um etwa 90° gedreht. Für diese konformativen Möglichkeiten gibt es keine experimentellen Daten. Dazu müßte es gelingen, die metallierten Verbindungen kristallin zu erhalten, um eine Röntgenstrukturanalyse durchführen zu können. Nichtsdestotrotz legen Molekülmodelle nahe, daß große sterische Unterschiede zwischen den diastereotopen Seiten N-N-Konformerer von Z_{CN} -Species existieren, hingegen kleinere sterische Differenzen bei E_{CN} -Molekülen zu sehen sind. In beiden Fällen ist das Lithiumkation in einer Koordinationssphäre, die durch das Azaallylsystem, das freie Elektronenpaar am Pyrrolidin-Stickstoff und die freien Elektronenpaare am Methoxymethyl-Sauerstoff gebildet wird, an einer der beiden enantiotopen Seiten des α -Kohlenstoffatoms der maskierten Carbonylverbindung fixiert, im Fall A unterhalb, im Fall B oberhalb der durch das Azaallylsystem aufgespannten Ebene. Als zwingende stereochemische Konsequenz folgt daraus, daß der neu eintretende Substituent (niedrigerer Priorität) bei A durch einen anti-Angriff, bei B durch einen syn-Angriff bezüglich des Lithiumkations eingeführt werden muß, um die resultierende (R)-Konfiguration der nach Abspaltung der chiralen Hilfssubstanz entstandenen optisch aktiven Carbonylverbindung zu erklären (Entsprechende RAMP-Hydrazone sind spiegelbildlich zu betrachten).

Die lithiierten SAMP/RAMP-Hydrazone 48 entstehen, wie NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde¹¹⁵⁾, in einer Stereoselektivität größer 98%. Nach der Alkylierung sinkt der Enantiomerenüberschuß manchmal mehr, manchmal weniger ab. Das heißt, daß die Alkylierungsreaktionen weniger stereoselektiv sind als die Deprotonierung, die die metallierte Species erzeugt. Daraus folgt, daß asymmetrische Synthesen, die über chirale Hydrazone verlaufen, optimiert werden können, indem man nach selektiveren Alkylierungsreagenzien und -bedingungen sucht.

Die alkylierten Hydrazone 51 zeigen bei Aufbewahrung im Kühlschrank (-18°C) auch nach Monaten unveränderte Drehwerte. Sie sind daher geschützte α -chirale Aldehyde und Ketone, die racemisierungsfrei über längere Zeit gelagert werden können, und aus denen sich bei Bedarf die optisch aktiven Carbonylverbindungen in Freiheit setzen lassen.

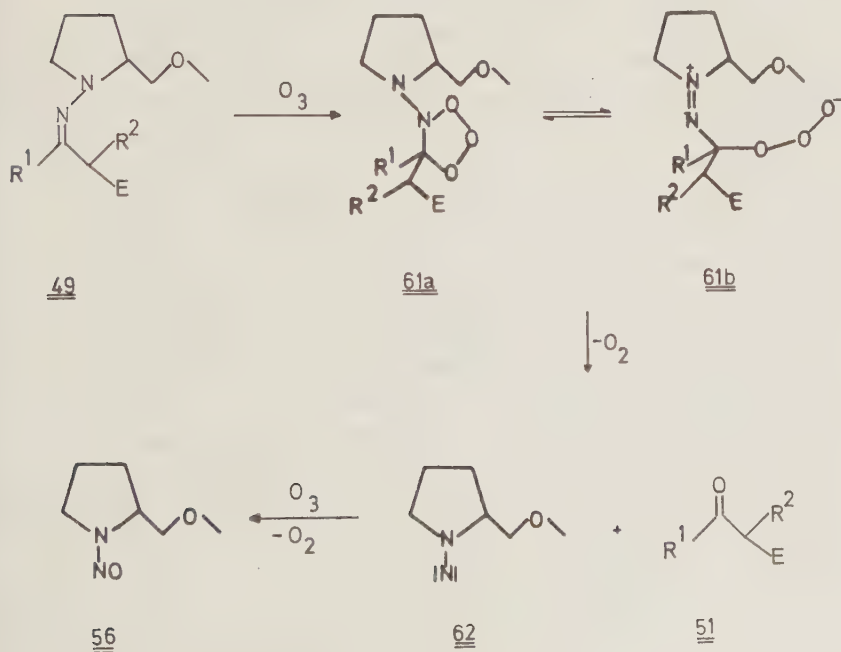
Zur Spaltung der Produkthydrazone 49 stehen zwei Verfahren zur Verfügung, bei denen nachgewiesenermaßen keine Racemisierung der α -chiralen Aldehyde und Ketone auftritt (Schema 8).

Schema 8: Spaltungsmethoden zur Regenerierung der Carbonylverbindungen 51 aus den Hydrazonen 49.



Nach Methode A werden die Hydrazone 49 durch Ozonolyse in Methylenchlorid bei -78°C oxidativ gespalten¹¹⁷⁾. Hierbei bilden sich sauber und praktisch quantitativ die Carbonylverbindungen 51 und ein Äquivalent Nitrosamin 56, das nach destillativer oder chromatographischer Abtrennung durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ein "recycling" der chiralen Hilfsverbindung 58 gestattet. Während die chemische Ausbeute an zurückgewonnenem 58 gut ist (ca. 80%), wurde bei einigen Ansätzen ein Verlust von 10% der optischen Aktivität beobachtet¹⁰⁸⁾. Obwohl bislang der Mechanismus der Ozonolyse nicht exakt bekannt ist, so ist doch denkbar, daß die oxidative Spaltung der C-N-Bindung, wie bei Dimethylhydrazonen¹¹⁷⁾, mit Intermediaten des Typs 61a und/oder 61b beginnt (Schema 9).

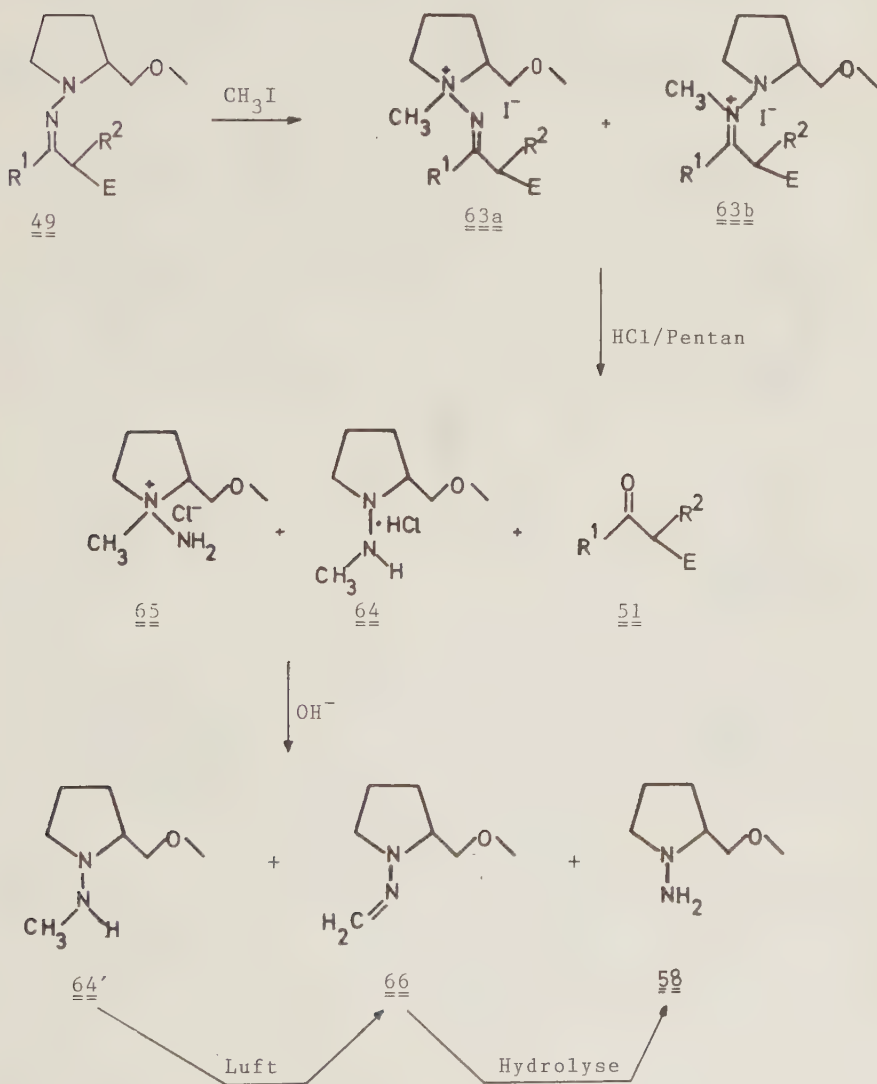
Schema 9: Mechanismus der Ozonolyse von SAMP/RAMP-Hydrazonen 49.



Diese Zwischenverbindungen können direkt zu den Carbonylverbindungen 51, Sauerstoff und dem Aminonitren 62 zerfallen. Unter den Reaktionsbedingungen kann 62 mit einem zweiten Äquivalent Ozon zum Nitrosamin 56 oxidiert werden. Ein Mechanismus vom Criegee-Typ via ein Aza-Ozonid ist unwahrscheinlich, da Nitrosoamine keine guten Dipolarophile sind, zwei Äquivalente Ozon verbraucht werden und wässrig aufgearbeitet werden müßte. Dies ist aber nicht der Fall. Vorteile der oxidativen Spaltung durch Ozonolyse sind die extrem milden Reaktionsbedingungen, tiefe Temperatur (-78°C), neutrales Milieu und kurze Reaktionszeiten, das leichte Erkennen des Endes der Reaktion (grüne Mischfarbe aus gelbem Nitrosamin 56 und blauem Ozon) und die guten Ausbeuten.

Sollten sauerstoffempfindliche Funktionen im Molekül vorhanden sein, verfährt man nach der "Salzmethode" B (in Schema 8). Dabei überführt man die Hydrazone 49 durch Erwärmen mit überschüssigem Methyljodid in die Methojodide 60, die dann ohne weitere Reinigung in einem Zweiphasensystem (n-Pentan/3n-HCl) hydrolytisch zu den Carbonylen 51 gespalten werden¹¹⁸⁾ (Schema 10). Beim Vergleich der Drehwerte nach Methode A und B gespaltenener Hydrazone stellt sich heraus, daß keine Abnahme der optischen Reinheit der resultierenden Carbonylverbindungen festgestellt werden kann. Offensichtlich hat keine Racemisierung stattgefunden, da die Carbonylverbindungen 51 durch kräftiges Rühren sehr schnell in die säurefreie Pentanphase gebracht werden. Entgegen der vorherrschenden Meinung sind α -chirale Aldehyde und Ketone gegen Racemisierung in saurer Umgebung bemerkenswert stabil. Spuren von Base führen jedoch innerhalb von Sekunden zu völliger Racemisierung. Die wässrige Phase enthält das chirale Hilfsreagenz in Form der Salze 64 und 65. Nach Neutralisation extrahiert man das

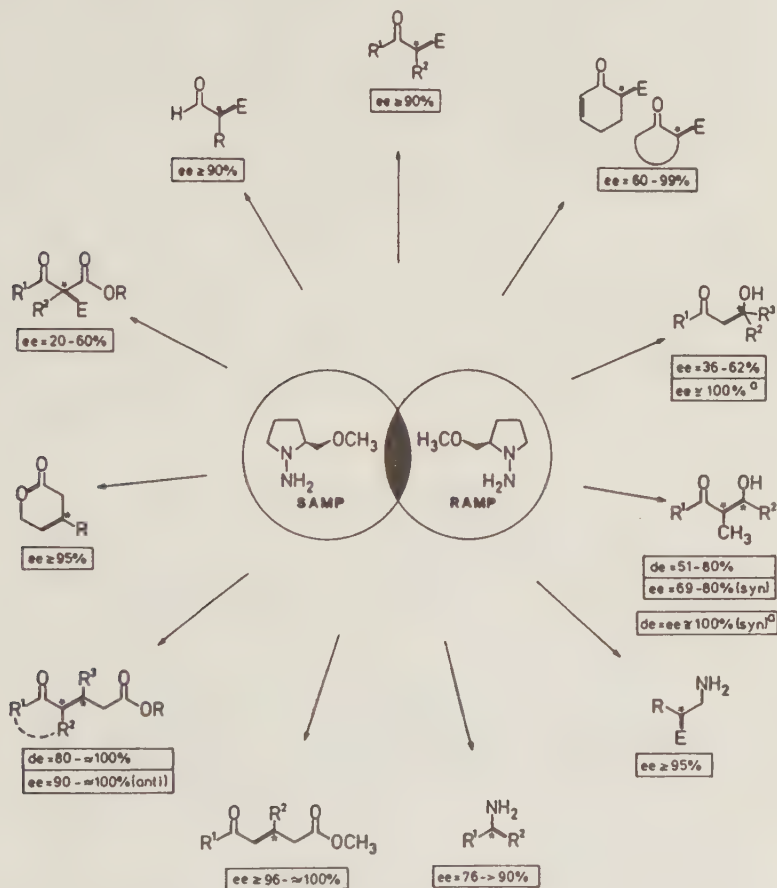
Schema 10: Hydrolyse von SAMP/RAMP-Hydrazonen 49 über die korrespondierenden Methojodide



Hydrazin 64', Formaldehyd-SAMP/RAMP-Hydrazon 66 und SAMP/RAMP in einem Verhältnis von 1:7:2, während das Ammoniumsalz 65 in Lösung bleibt. Trisubstituierte Hydrazine wie 64' werden leicht zu Formaldehydhydrazonen oxidiert, die die ihrerseits zu SAMP/RAMP hydrolysiert werden. Auf diesem Weg ist wenigstens ein Teil der chiralen Hilfsverbindung regenerierbar.

Weil deprotonierte SAMP/RAMP-Hydrazone mit fast der gesamten Palette von Elektrophilen reagieren, öffnet diese neue Methodik elegante Wege zu verschiedenen wichtigen Klassen organischer Verbindungen. Die chemischen Gesamtausbeuten sind gut, die Diastereo- und Enantioselektivitäten sind teils befriedigend, teils ausgezeichnet. Schema 11 zeigt formelmäßig, welche Verbindungsclassen über die chiralen Hilfsreagenzien SAMP und RAMP zugänglich sind.

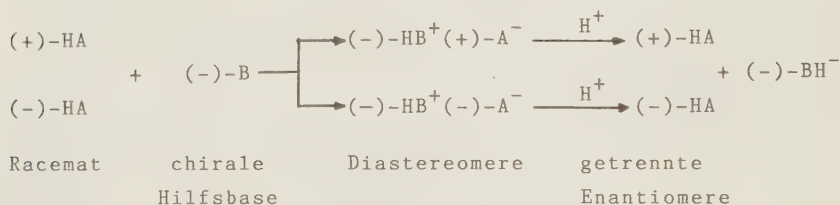
Schema 11: Über SAMP und RAMP zugängliche Verbindungsklassen



^{a)} nach Kristallisation

3.2.3. Die Racematspaltung

Ohne asymmetrische Induktion entsteht bei der Umsetzung prochiraler Verbindungen zu einem chiralen Produkt ein Racemat. Solche racemischen Gemische kann man in die optischen Antipoden zerlegen, indem man sie mit optisch reinen Hilfsverbindungen in Diastereomere überführt, deren physikalische Eigenschaften unterschiedlich genug sind, um sie trennen zu können.



Wenn man beispielsweise eine racemische Carbonsäure in ihre Enantiomere zerlegen will, setzt man sie mit einer chiralen Hilfsbase, dies ist meist ein Alkaloid wie Brucin, Strychnin, Cinchonin, um. Die entstandenen diastereomeren Salze besitzen nun unterschiedliche Löslichkeitseigenschaften in einem gegebenen Solvens und lassen sich so durch fraktionierte Kristallisation trennen. Aus den beiden Salzen kann durch Zugabe einer starken Mineralsäure die chirale Hilfssubstanz verdrängt und das jeweilige Enantiomer isoliert werden. Derartige Racematspaltungen sind jedoch meistens recht mühsam, langweilig und verlaufen zudem oft mit schlechten optischen Ausbeuten, das heißt geringen Enantiomerenüberschüssen. Die Enantiomerenüberschüsse kann man steigern, indem man die Zahl der fraktionierten Kristallisationen steigert, dies ist wiederum mit großen Substanzverlusten verbunden.

Einen gänzlich anderen Weg der Racematspaltung beschreiben daher G.Helmchen und Mitarbeiter¹²⁰⁾¹²¹⁾. Im Gegensatz zur fraktionierten Kristallisation diastereomerer Salze kann die Enantiomerentrennung chiraler Carbonsäuren und Amine durch Flüssigadsorptionschromatographie diastereomerer Amide gezielt durchgeführt werden, das heißt unter Vorausabschätzung des Trennerfolgs und unter simultaner Bestimmung der Enantiomerenreinheit und der absoluten Konfiguration¹²²⁾. Es wurden Reagenzien entwickelt, die sowohl hohe Trennfaktoren als auch leichte Hydolysierbarkeit gewährleisten¹²³⁾.

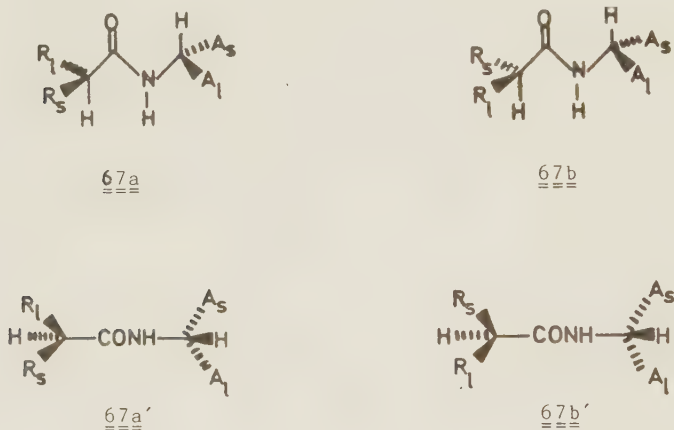
Der Trennfaktor α ist eine physikalische Grundgröße zur Charakterisierung des relativen Adsorptionsverhaltens und eine von apparativen Gegebenheiten unabhängige Stoffkonstante eines Substanzpaares:

$$\alpha \approx \frac{R_{f2}}{R_{f1}} ;$$

α kann näherungsweise aus einem Dünnschichtchromatogramm (R_f -Werte) bestimmt werden.

Zur Demonstration der Effekte eignen sich vor allem diastereomere Amide 67a und 67b, da ihre Konformation in Lösung gut definiert ist¹²⁰⁾ und die Substituenten R und A leicht variiert werden können (Abb.8).

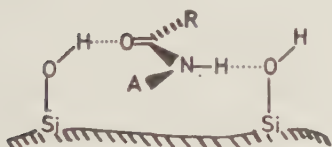
Abb. 8: Diastereomere Amide 67a und 67b; bei der unteren Projektion ist der Blickwinkel um 90° gedreht, Blickrichtung parallel zur CONH-Gruppe.



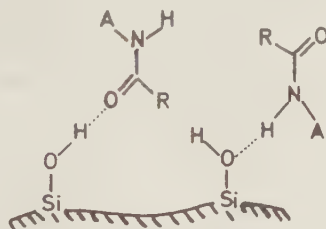
Aus chromatographischen Meßdaten leiten Helmchen et al. vier Postulate ab, die die Basis für die Suche nach den für hohe Trenneffekte notwendigen Strukturmerkmalen liefern¹²⁰⁾¹²¹⁾:

- 1) Die Konformation der Amide im gelösten und adsorbierten Zustand ist gleich. In den Fällen 67a' und 67b' ist sie für beide Diastereomere durch das planare Strukturelement 67a und 67b (gemeinsame Ebene) bestimmt, sofern die Reste R_l und R_s keine Wasserstoffbrückenbindung zur Amidgruppe bilden.
- 2) Die Bindung an Kieselgel findet vorzugsweise über Wasserstoffbrückenbindungen statt. Deshalb ist der Beitrag der Amidgruppe, die in den Zuständen 68a und 68b vorliegen kann, besonders hoch.

- 3) Signifikante Diastereoselektivität ist nur für den Zustand 68a zu erwarten. Diese Anordnung wird durch Substituenten R und A mit schwacher Bindung zum Kieselgel zugunsten ungebundener oder einfach gebundener Zustände 68b gestört. Die Störwirkung eines Substituenten muß empirisch ermittelt werden. Formal wird sie durch die Bezeichnungen chromatographisch-groß (l) und -klein (s) bewertet. Diese Störwirkung geht nämlich für Alkyl- und Arylgruppen ungefähr mit der Raumerfüllung in Richtung der Normalen zur Amidgruppe parallel.



68a



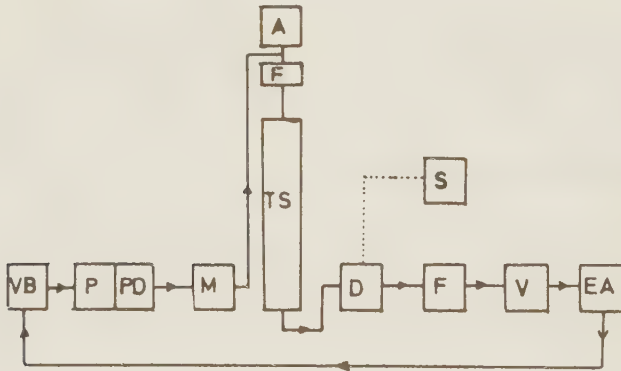
68b

- 4) (Konfigurationsregel) Infolge besserer Abschirmung der Amidgruppe wird das Diastereomer zuerst eluiert, dessen Gruppen R_1/A_1 auf verschiedenen Seiten der gemeinsamen Ebene stehen (67a in Abb.8).

Diesen Postulaten folgend stellen sich besonders hohe Trennfaktoren dann ein, wenn man optisch reine Aminoalkohole mit α -methylverzweigten Carbonsäuren zu den Amiden 67 umsetzt.

Forschungsergebnisse wie die oben geschilderten, wären ohne eine leistungsfähige moderne Flüssigchromatographie undenkbar. In Abb. 9 ist der Aufbau einer MPLC-Anlage (Middle Pressure Liquid Chromatographie) skizziert, wie sie von Helmchen und Mitarbeitern in den letzten Jahren entwickelt wurde¹²⁴⁾.

Abb. 9: Schema einer präparativen Mitteldruckflüssigchromatographie



VB Eluens-Vorrats-
behälter
P Pumpe
PD Pulsationsdämpfer
M Manometer

A Substanzaufgabe
F Filter
TS Trennsäule
D Detektor
EA Eluensaufbereitung

S Schreiber
F Fraktionen-
sammlung
V Eindampfen
der Fraktionen

Eine möglichst konstant fördernde Dosierpumpe (P) transportiert das Eluens aus dem Vorratsbehälter (VB) über das Substanzaufgabesystem (A) nach Passieren eines Filters (F) durch die Trennsäule (TS). Konventionelle Pumpen benötigen einen Pulsationsdämpfer (PD) zur Glättung des Eluensstroms. Ein Manometer (M) dient zur Überwachung des Drucks und indirekt zur Messung der Strömungsgeschwindigkeit. Die in (A) aufgegebenen Substanzen erzeugen nach ihrer Elution im Detektor (D) (UV-Spektrometer oder Differentialrefraktometer) Signale, die verstärkt und mittels eines Schreibers (S) registriert werden. Nach Maßgabe des auf den Schreiber gezeichneten Chromatogramms werden Fraktionen (F) aufgefangen und schließlich eingedampft (V). Die hierbei anfallenden Lösemittel müssen vor ihrer Wiederverwendung als Eluens im allgemeinen gezielt aufbereitet werden (EA). Bei analytischer Arbeitsweise fallen die Teile (F), (V) und (EA) im allgemeinen fort.

3.3.Erläuterungen zur Themenstellung

Vor 1973 wurde Pheromonchemie nicht in drei Dimensionen diskutiert, da viele Pheromone achirale aliphatische Verbindungen sind. Das Hauptmerkmal war auf die geometrische Isomerie gerichtet. Es gibt jedoch chirale Pheromone, deren absolute Konfiguration ermittelt werden sollte. Die größte Schwierigkeit dabei ist, daß die zu untersuchende Substanz oft nur in winzigen Mengen zugänglich ist. Die beste, oft einzige Lösung dieses Problems besteht darin, beide - oder mehr - möglichen Antipoden eines Pheromons zu synthetisieren und in einem Verhaltenstest festzustellen, welches biologisch am aktivsten ist.

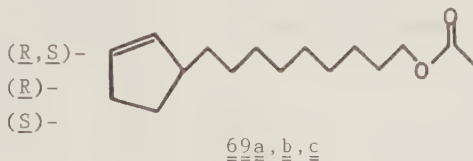
In der Ordnung der Lepidopteren sind bislang erst zwei Beispiele eines chiralen Weibchenpheromons bekannt. Das eine ist 10-Methyl¹⁶⁸⁾dodecylacetat, das andere (Z)-7,8-Epoxi-2-methyloctadecan welches der Schammspringer Lymantria dispar als Lockstoff benutzt¹²⁵⁾. Die Stereochemie dieses Disparlure genannten Pheromons war zunächst unbekannt. Die beim Schwirrtest noch ansprechende Pheromonkonzentration (Reizschwelle) beträgt beim (7R,8S)-(+)-Disparlure 10^{-7} g/ml, beim racemischen 10^{-6} g/ml, und beim (7S,8R)-Antipoden ist schon eine Menge von 10^{-4} g/ml erforderlich, um noch eine positive Schwirrreaktion auszulösen¹²⁶⁾.

Es gab noch einen anderen Grund, der die Synthese optisch aktiver Pheromone stimulierte, nämlich die Geruchstheorie. Wrights Schwingungstheorie des Geruchs sagte voraus, daß die optische Isomerie in der Pheromonwahrnehmung keinen Einfluß hat¹²⁷⁾. Aus der Verallgemeinerung, daß keine Beispiele bekannt waren, in denen ein Enantiomer einen Geruch hat und das andere nicht, folgerte Wright, daß der wesentliche Vorgang des Riechens eher eine physikalische als chemische Wechselwirkung sein muß. Die geringen Unterschiede in den Gerüchen einiger optischer Isomere, von denen berichtet wurde, führte er auf verschiedene Reinheitsgrade zurück. Nach Wrights Theorie bestimmen die Schwingungen im fernen Infrarot ($500 - 50 \text{ cm}^{-1}$) die Qualität eines Geruchs, während Faktoren wie Flüchtigkeit, Adsorptionsverhalten und Wasser-/Fettlöslichkeit die Stärke des Geruchs ausmachen. Andererseits betonte Amore mit Nachdruck, daß die Molekülgestalt bei der Beurteilung der Geruchsqualität sehr wichtig sei¹²⁸⁾. Ein Geruchsmolekül muß eine räumliche Struktur komplementär zum Rezeptor besitzen.

1971 berichteten zwei Gruppen unabhängig voneinander, daß hochreines (R)-(-)-Carvon nach Pfefferminze riecht, hingegen der (S)-(+)-Antipode nach Kümmel¹²⁹⁾¹³⁰⁾.

Anfang der siebziger Jahre wurde auch gezeigt, daß bei der Wanderheuschrecke und der Honigbiene die Enantiomeren chiraler Duftstoffe unterschieden werden¹³¹⁾¹³²⁾.

Erste Hinweise auf eine Differenzierung chiraler Pheromonanaloger an Rezeptorsystemen wurden durch Arbeiten von Chapman et al. geliefert¹³³⁾. Auf der Suche nach Rückschlüssen, welche Konformation das Pheromonmolekül während der Wechselwirkung mit dem Rezeptor annimmt, synthetisierten sie als Abwandlungsprodukt des Pheromons (Z)-11-Tetradecenylacetat das 9-(Cyclopent-2-en-1-yl)-nonylacetat 69, in dem die Konformation des ursprünglichen Endalkylteils durch das Ringsystem fixiert ist und das an der Verknüpfung mit dem Ring ein Chiralitätszentrum besitzt:



Ausgehend von optisch aktiven Vorstufen bauten sie diese Modellverbindungen in ihren reinen enantiomeren Formen auf. Beim Verhaltenstest am Europäischen Maiszünsler (Ostrinia nubilalis, Pyralidae, Lepidoptera) und am Blattwickler (Argyrotaenia velutinana, Tortricidae, Lepidoptera), die beide als arteigenes Pheromon (Z)-11-Tetradecenylacetat besitzen¹³⁴⁾¹³⁵⁾, wurden deutliche Aktivitätsunterschiede zwischen den reinen Enantiomeren und der Racemform dieses Verbindungstyps festgestellt.

O.nubilalis reagierte auf das (S)-(-)-Enantiomere so gut wie auf den natürlichen Lockstoff, auf das (R)-(+)-Enantiomere sehr schwach, während das Racemat in seiner Wirkung zwischen den reinen optischen Antipoden lag. An A.velutinana wurde das erstaunliche Ergebnis gefunden, daß die beiden reinen Enantiomere gleiche Aktivität zeigen, das Racemat aber eine höhere, dem natürlichen Pheromon entsprechende Wirksamkeit besitzt. Für O.nubilalis scheint erwiesen, daß im Verhaltenstest der Chemorezeptor zwischen enantiomeren Formen unterscheiden kann. Für A.velutinana postulieren die Autoren zwei unterschiedliche Rezeptoren, die spezifisch jeweils ein Enantiomeres erkennen.

Vor diesem Hintergrund erhebt sich, auch aus evolutionsbiologischer Sicht, die grundsätzliche Fragestellung nach der stereochemischen Natur des Pheromonrezeptors, der auf achirale Moleküle ausgerichtet ist:

- Kann ein solcher Rezeptor optische Antipoden von chiralen Verbindungen unterscheiden, die strukturell verwandt sind mit seinem arteigenen, achiralen Pheromon?
- Müssen ihm somit chirale Eigenschaften zugeschrieben werden?

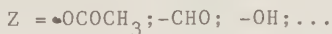
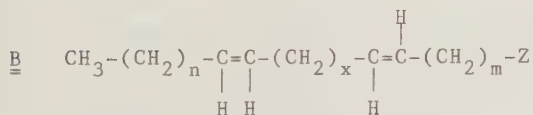
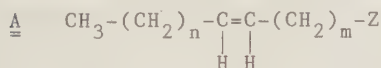
Die hier vorliegende Arbeit sollte dieser Fragestellung nachgehen. Durch stereospezifische Synthese optisch aktiver Strukturanaloge zu einigen bekannten achiralen Pheromongrundstrukturen sollte das Material zur Verfügung gestellt werden, mit dem durch die elektrophysiologische Wirksamkeitsbestimmung im Elektroantennogrammtest an geeigneten Tierspecies zur Klärung der stereochemischen Natur des Pheromonrezeptors und seiner Wirkungsweise beigetragen werden könnte.

Die Ergebnisse von früheren Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen mit alkyilverzweigten Pheromonanalogen weisen dem Molekülbereich zwischen Doppelbindung und terminaler Methylgruppe wesentliche Bedeutung zu. Unklar ist bis heute aber der molekulare Mechanismus der Interaktion dieses Strukturbereichs mit der für ihn spezifischen Rezeptorregion. Alkyilverzweigungen in diesem Strukturteil beeinträchtigen in unterschiedlichem Maß die konformative Beweglichkeit des Moleküls und damit die Einpassung in die aktive Rezeptorregion. Sterische Hindernisse sind hierbei sicherlich sehr wesentlich.

3.4.Syntheseverfahren

3.4.1.Stereoselektiver Aufbau der (E)- und (Z)-Doppelbindung

Ein Teilziel der Arbeit war die Synthese mono- und bis-olefinischer Moleküle vom allgemeinen Strukturtyp A und B.

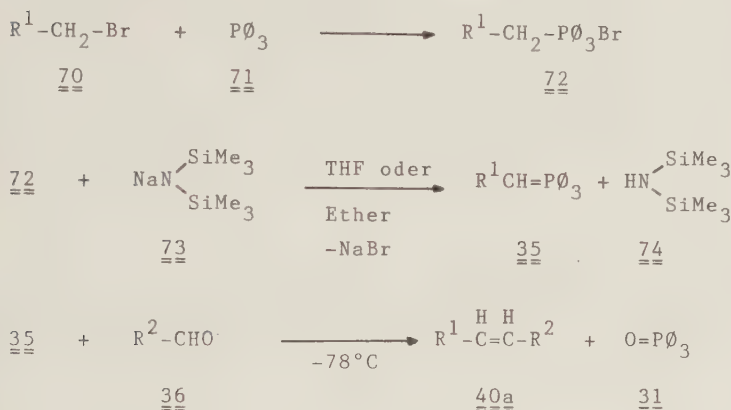


Wie ersichtlich, ist die cis-konfigurierte C-C-Doppelbindung ein wesentliches Strukturmerkmal der Sexuallockstoffe weiblicher Lepidopteren. Die Anwendung der

Wittigreaktion, die ausführlich in Kapitel 3.1.3. beschrieben wurde, ist eine gut geeignete Methode, derartige Verbindungen aufzubauen, da sich deren Stereospezifität durch Auswahl geeigneter Reaktanden und bei Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen sehr gut steuern läßt. Die stereoselektive Umsetzung von Alkyli-
dentrphenylphosphoranen 35 mit Aldehyden 36 führt dann nahezu ausschließlich zu (Z)-Olefinen, wenn lithiumsalzfrei und bei tiefen Temperaturen gearbeitet wird⁸²⁾. Neben der Natriumamid-Methode¹³⁶⁾ und der Kalium-Hexamethylphosphorsäuretriamid-Methode¹³⁷⁾ hat sich das Verfahren besonders bewährt, die Ylide 35 mit der Base Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid (Natrium-hexamethyldisilazid, NaHMDS)¹³⁸⁾ aus ihren korrespondierenden Phosphoniumsalzen 72 freizusetzen und diese dann mit der entsprechenden Carbonylverbindung 36 bei -78°C reagieren zu lassen⁸²⁾. Der (Z)-Isomerenanteil der nach diesem Verfahren dargestellten Pheromonverbindungen 40a liegt zwischen 95% und 98%. Das letztgenannte Verfahren wurde auch in dieser Arbeit angewendet, da Silazid gut dosierbar - eine Eigenschaft, die man vor allem bei sehr kleinen Ansätzen schätzt - und in den meisten organischen Solvenzien leicht löslich ist.

Das folgende Reaktionsschema 12 zeigt den allgemeinen Weg zum Aufbau olefinischer Pheromone und Pheromonanaloger über die Wittigreaktion. Die zur Base 73 korrespondierende Säure Hexamethyldisilazan 74 stört die weitere Umsetzung im allgemeinen nicht. Bei Bedarf läßt sich jedoch 74 leicht im Wasserstrahlvakuum unter gelindem Erwärmen (ca. 30°C) abziehen. Durch beliebige Wahl der Kohlenstoffzahl in den Resten R^1 und R^2 lassen sich alle denkbaren Kombinationen hinsichtlich der Kettenlänge und Position der Doppelbindung synthetisieren.

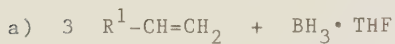
Schema 12: Aufbau von (Z)-Olefinen über die Wittig-
reaktion



Wie in Kapitel 3.1.2. dargelegt wurde, führt die partielle Reduktion von Acetylenen mit Natrium in flüssigem Ammoniak zu sterisch hochreinen trans-Olefinen. Aus diesem Grund fand dieses Verfahren Eingang in die vorliegende Arbeit. Um Problemen wie Eliminierungen, Umlagerungen und unvollständig verlaufende Umsetzungen, wie sie bei der klassischen Kupplung von Alkalimetallacetyleniden 17 mit Alkylhalogeniden 75 auftreten können, zu begegnen, wurde alternativ eine Alkin-Synthese über Lithium-trialkyl-1-alkinylboranate 18 untersucht. Im Reaktionsschema 13 ist der allgemeine Weg zum Aufbau trans-olefinischer Pheromonstrukturen via Acetylene dargestellt.

Der Vorteil des Verfahrens über die Borverbindungen 18 besteht darin, daß unter milden Reaktionsbedingungen - tiefe Temperatur, kein stark polares, aprotisches Solvens erforderlich - eine breite Palette verschiedener Acetylene zugänglich ist.

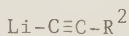
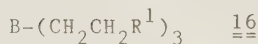
Schema 13: Aufbau von trans-Olefinen via Acetylene;
Acetylsynthesen a) über Lithium-trialkyl-
1-alkinylboranate nach Brown⁶⁴⁾; b) klassisch



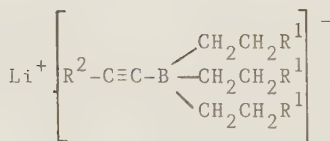
14

15

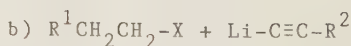
0°C



17



18



$\text{I}_2 / -78^\circ\text{C}$



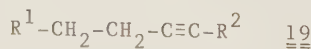
20

75

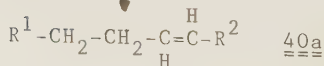
17

0°C/HMPT

-LiX



Na/NH₃

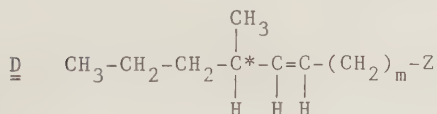


Unbestreitbarer Nachteil ist aber der Verlust zweier Alkylreste des Trialkylborans 16, oder anders ausgedrückt zwei der drei zur Hydroborierung eingesetzten 1-Alkene 14, diese finden sich im Iodboran 20 wieder. Wie bereits bei der Synthese der (Z)-Olefine erwähnt, liefern auch diese genannten Verfahren durch Variation der Kohlenstoffatome in den Resten R^1 und R^2 den Zugang zu trans-Alkenen aller denkbaren Kettenlängen und Doppelbindungspositionen.

Eine detaillierte Darstellung der Synthesewege zu (Z)-Olefinen und (E), (Z)-Bisolefinen und ihre Durchführung der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Pheromone und Pheromonanaloge wird in Kapitel 3.5. gegeben.

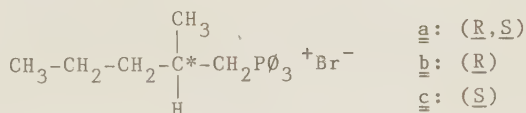
3.4.2. Darstellung des für die Synthese optisch aktiver Pheromonanaloge benötigten chiralen Bausteins

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag auf der Darstellung optisch aktiver Pheromonanaloge vom allgemeinen Strukturtyp D.



Da die (Z)-C-C-Doppelbindung über die Carbonylolefinierung nach Wittig aufgebaut werden sollte, wurde als

chiraler Baustein das 2-Methylpentyl-triphenylphosphoniumbromid 76 in seinen (R)- und (S)-Antipoden, sowie als Racemat benötigt.



76a, b, c

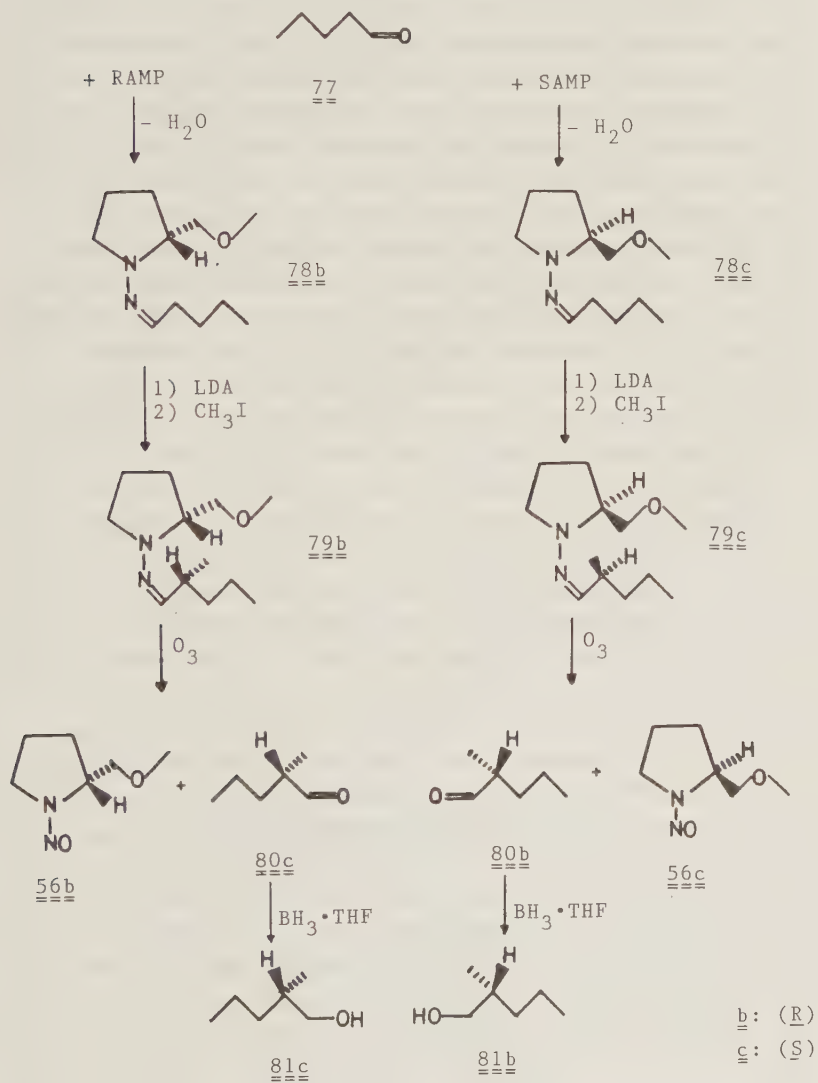
Aus diesem sollte dann mit NaHMDS das korrespondierende Ylid in Freiheit gesetzt und mit den jeweiligen Aldehyden zu den Zielmolekülen umgesetzt werden. Die eingehende Beschreibung der Synthese der benötigten Aldehyde und der resultierenden Zielverbindungen wird in Kapitel 3.5. ausgeführt.

Zur Darstellung des chiralen Bausteins wurden zwei grundsätzlich verschiedene Wege eingeschlagen, und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Im Weg A wurde nach dem in Kapitel 3.2.2. beschriebenen Verfahren Valeraldehyd über die RAMP/SAMP-Hydrazone enantioselektiv methyliert, und der nach Entfernung der optisch aktiven Hilfsverbindung erhaltene 2-Methylvaleraldehyd zum 2-Methylpentan-1-ol reduziert.

Alternativ zu diesem Verfahren wurde racemische 2-Methylvaleriansäure als Säurechlorid mit optisch reinem Phenylglycinol umgesetzt und die dabei entstandenen diastereomeren Amide flüssigchromatographisch getrennt. Hydrolyse und Reduktion der in ihre optisch aktiven Antipoden zerlegten 2-Methylvaleriansäure führen ebenfalls zum Zielbaustein 2-Methylpentan-1-ol. Dieser Weg B ist allgemein in Kapitel 3.2.3. beschrieben.

Schema 14: Beschreibung der nach Weg A via RAMP/SAMP-Hydrazone dargestellten Alkohole 81b und 81c



Das Reaktionsschema 14 zeigt, in welchen Syntheseschritten nach Weg A vorgegangen wurde.

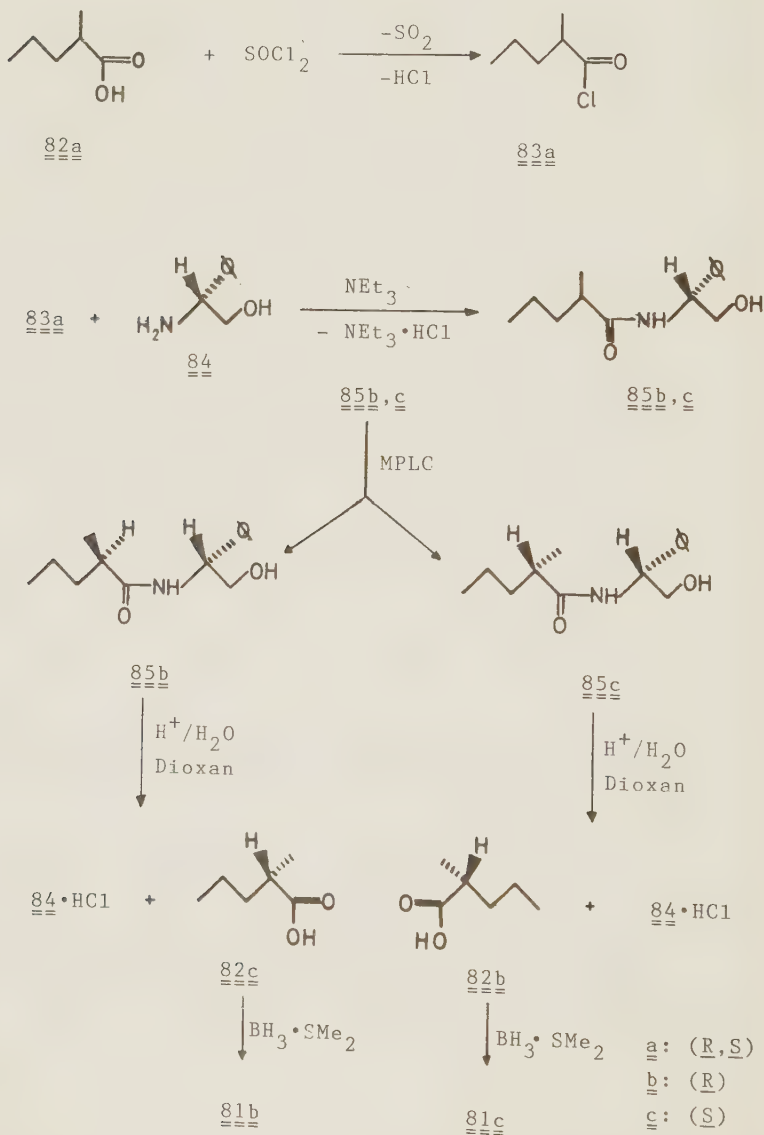
Frisch destillierter Valeraldehyd wird unter Stickstoffschutz bei 0°C ohne Solvens mit der äquivalenten Menge des chiralen Hilfsreagezes RAMP, bzw. SAMP gemischt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ein azeotropes Entfernen des Reaktionswassers ist in diesem Fall nicht erforderlich. Die nach Aufarbeitung und Kurzwegdestillation (Kugelrohr) erhaltenen Hydrazone 78b und 78c waren bei den ersten Ansätzen stark unreinigt. Es stellte sich heraus, daß diese Verbindungen thermisch relativ labil sind und sich bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum zersetzen. Bei weiteren Ansätzen wurde diesem Umstand Rechnung getragen und nicht durch Erhöhung der Temperatur, sondern durch Verminderung des Drucks fraktioniert. Die so erhaltenen Hydrazone waren gaschromatographisch größer 95% rein. Deprotonieren mit einer konzentrierten Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) in Tetrahydrofuran, gefolgt von einer Alkylierung mit Methyljodid führt zu den Produkthydrazonen 79b und 79c. Dieser Reaktionsschritt wurde sorgfältig kapillargaschromatographisch kontrolliert, da bei einer nicht quantitativ verlaufenden Methylierung der Hydrazone 78 unverzweigte Produkte erhalten und in der nachfolgenden Synthese optisch aktiver Pheromonanaloger Originallockstoff eingeschleppt würde. Auf die elektrophysiologischen Untersuchungen hätte dies dramatischen Einfluß zur Folge.

Der Einbau einer Methylverzweigung in ein Pheromon ist im Elektroantennogramm (EAG, siehe 2.3.1. und 3.6.) mit einem Aktivitätsverlust um den Faktor 100 bis 1000 verbunden. Das heißt, daß bereits die Anwesenheit von

Spuren des Originalpheromons in einem Analogon die Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen gravierend verfälschen würden. Bei kleinen Ansätzen (< 10 mmol) konnte kein unumgesetztes Ausgangsmaterial 78 mehr nachgewiesen werden. Bei einer Menge von 80 mmol eingesetzten Hydrazons 78 konnte eine vollständige Methylierung nicht mehr erreicht werden, im Gaschromatogramm fanden sich noch 30% Edukt 78. Aus diesem Grund konnte das Verfahren nicht für die Synthese optisch aktiver Pheromonanaloger verwendet werden. Um jedoch objektive Vergleichsmöglichkeiten mit den nach Weg B erhaltenen α -chiralen Alkoholen 81b und 81c zu bekommen, wurde die Reaktionsfolge gemäß Schema 14 zu Ende geführt. Die bei den ersten Ansätzen angefallenen reinen Produkthydrazone 79b und 79c wurden oxidativ mit Ozon bei -78°C in die chiralen Aldehyde 80b und 80c und die Nitrosamine 56b und 56c gespalten. Um jegliche Racemisierung der in dieser Hinsicht äußerst labilen Carbonylverbindungen 80b und 80c zu unterbinden, wurde zum Reaktionsgemisch nach Beendigung der Ozonolyse sofort ein großer Überschuß an Boran-Tetrahydrofuran-Komplex getropft. Man ließ langsam auf Raumtemperatur erwärmen und arbeitete mit verdünnter Salzsäure auf. Destillation lieferte die chiralen Alkohole 81b und 81c in einer Ausbeute von 30%.

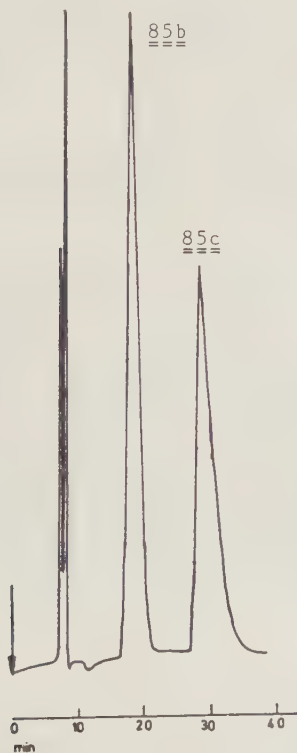
In Formelschema 15 ist der andere Syntheseweg zur Darstellung der chiralen Bausteine aufgezeigt. Bei diesem Weg B wird käufliche racemische 2-Methylvaleriansäure 82a mit Thionylchlorid oder Phosphortrichlorid in das entsprechende Säurechlorid 83a überführt und mit optisch reinem (R)-(-)- α -Phenylglycinol 84 zu den diastereomeren Amiden 85b und 85c umgesetzt. Der chirale Aminoalkohol 84 ist kommerziell erhältlich, aber teuer, kann jedoch auch aus der viel billigeren Aminosäure (R)-Phenylglycin durch Reduktion hergestellt werden.

Schema 15: Beschreibung der nach Weg B dargestellten
chiralen Alkohole 81b und 81c



Zum Abtrennen polymerer Verunreinigungen werden die Amide 85b und 85c über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Eluens: Essigester : Methylenchlorid = 99 : 1), eingeeengt und getrocknet. Anschließend werden sie auf einer Säule vom Typ C¹²⁴) (Eluens: Essigester : Petroleumäther = 3 : 7) in einer in Kapitel 3.2.3. beschriebenen Apparatur chromatographisch getrennt. Abb. 10 zeigt das Chromatogramm der α -Phenylglycinolamide der 2-Methylvaleriansäure.

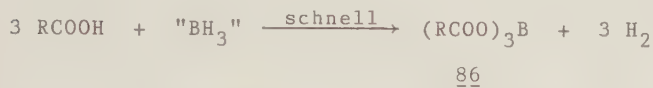
Abb. 10: Chromatogramm der erst- (85b) und zweit- (85c)-eluierten diastereomeren α -Phenylglycinolamide der 2-Methylvaleriansäure; Laufmittel: Petroleumäther/Essigester 7:3; Durchfluß: 55 ml/min; RI-Detektor;



Nächster Schritt in der Synthesekette war, die getrennten Amide vom chiralen Hilfsreagenz zu befreien. Die Hydrolyse von Säureamiden ist in der Regel schwierig. Bei den Acylderivaten des Phenylglycinols und anderer Aminoalkohole gelingt sie verhältnismäßig leicht, da unter sauren Bedingungen $N \longrightarrow O$ -Acylverschiebung eintritt, und die intermediär entstehenden Ester sich vergleichsweise leicht hydrolysieren lassen¹⁴¹⁾. Im vorliegenden Fall wurden die Amide in einem Gemisch, das zu gleichen Teilen aus 30%iger Schefelsäure und Dioxan bestand, zwei Stunden unter Rückfluß gekocht, im DC (Laufmittel: Petrolether/Essigester = 7:3) war kein Edukt mehr nachweisbar. Nach Isolierung und destillativer Reinigung werden die optisch aktiven Carbonsäuren 82b und 82c in sehr guten chemischen (>90%) und optischen (ee>99,8%)¹⁴²⁾ Ausbeuten erhalten. Das chirale Hilfsreagenz 84 kann praktisch racemisierungsfrei regeneriert werden, indem man die saure wässrige Phase auf pH 9 bis 10 bringt, mit Methylenchlorid extrahiert und einengt.

Da α -chirale Carbonsäuren im Gegensatz zu den entsprechenden Aldehyden relativ unempfindlich gegenüber partieller Racemisierung sind, kann zu deren Reduktion zu den korrespondierenden primären Alkoholen eine Vielzahl von Reduktionsmitteln angewendet werden. Als ein vorzügliches Reagenz hat sich der Boran-Dimethylsulfid-Komplex erwiesen. Diese käufliche Verbindung liefert im Gegensatz zum analogen Tetrahydrofuran-Komplex auch nach Aufbewahrung über längere Zeit reproduzierbare Ergebnisse. Ein weiterer Vorteil ist, daß die Reduktion unter milden Bedingungen durchgeführt werden kann (0°C und kurze Reaktionszeiten; mit Lithiumaluminiumhydrid ist mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß erforderlich!).

Der erste Schritt bei dieser Reaktion ist die Bildung des Triacyloxiborans 86¹⁴³⁾¹⁴⁴⁾. Es wird postuliert, daß die



Carbonylgruppe im Triacyloxiboran 86 entsprechend einer Resonanz zwischen dem Boratom und dem freien Elektronenpaar am Sauerstoff aktiviert sein muß¹⁴⁴⁾. Gemäß dieser



Interpretation sollte die Carbonylgruppe im Triacyloxiboran mehr derjenigen von Aldehyden und Ketonen ähneln als der in Derivaten wie Estern, Säurechloriden, usw. Folglich reagiert 86 mit weiterem "BH₃". Die Stöchiometrie der Reaktion (ein mol BH₃ auf ein mol Säure) legt den Schluß nahe, daß das Endprodukt ein Trialkoxyboroxin ist, dessen Hydrolyse den Alkohol und Borsäure ergibt. Im Fall von Ameisensäure (R=H in 86) konnte diese Vermutung bestätigt werden¹⁴⁴⁾.

Auf die gleiche Weise wurde auch racemisches 2-Methylpentan-1-ol 81a aus der korrespondierenden Säure dargestellt. Diese Verbindung ist zwar käuflich, enthält jedoch 2,3% n-Pentan-1-ol, welches, wie schon erwähnt, Originalpheromon in die Zielverbindungen einschleppen würde. Durch Destillation über eine Drehbandkolonne konnte die Verunreinigung zwar auf 0,8% gedrückt werden, für die Syntheseziele war das aber immer noch zuviel. Bei der racemischen 2-Methylvaleriansäure (Fa. Merck) konnte gaschromatographisch als Methylester kein unverzweigtes Produkt nachgewiesen werden.

Vergleicht man beide Verfahren (Weg A und Weg B) zur Erzeugung der chiralen Bausteine 81b und 81c, so kommt man zu dem Ergebnis, daß sich keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich der Enantiomerenüberschüsse ergeben.

$$[\alpha]_D^{20} = +10,4^\circ \text{ (c=3,07 in Ethanol) nach Weg A}$$

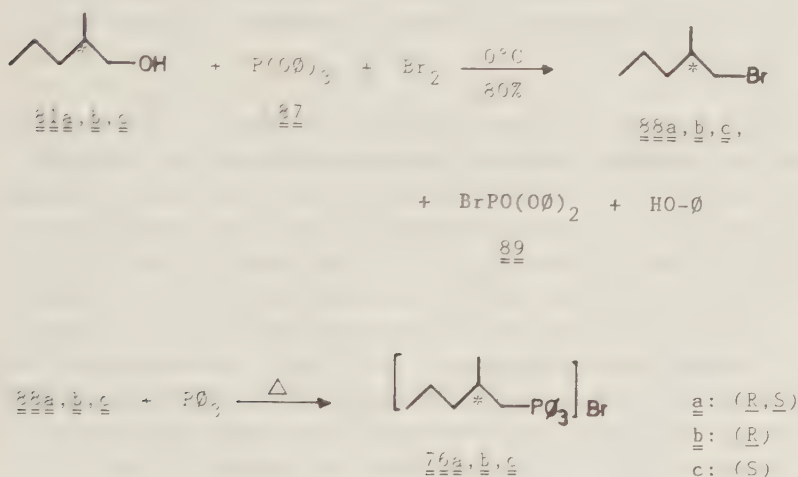
$$[\alpha]_D^{20} = +12,4^\circ \text{ (c=3,27 in Ethanol) nach Weg B}$$

Da die ^1H -NMR-spektroskopische Ermittlung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler Verschiebungsreagenzien mißlang, kann lediglich festgestellt werden, daß die nach Weg A synthetisierte Substanz optisch weniger rein ist als die nach Weg B hergestellte (bei vergleichbarer gaschromatographischer Reinheit). Der wesentlichste Nachteil von Verfahren A ist aber nicht die offensichtlich geringere optische Reinheit, sondern der Umstand, daß bei größeren Ansätzen - und bei vielstufigen Naturstoffsynthesen kommt man darum nicht herum - eine quantitative Alkylierung im entscheidenden Schritt des Verfahrens nicht mehr gewährleistet ist. Demgegenüber liefert Weg B den Vorteil, daß die diastereomeren Säureamide 85b und 85c hohe Trennfaktoren aufweisen und daß die optische Reinheit (genauer der Enantiomerenüberschuß) bereits bei der Trennung des Substanzgemisches an der MPLC-Säule am Rekorder verfolgt werden kann (siehe Abb.10). Da die Verbindungen 85b und 85c wohlkristallisierende Substanzen sind, lassen sie sich im Gegensatz zu den ölig anfallenden SAMP/RAMP-Hydrazonen wesentlich leichter reinigen. Und schließlich ist auch ein wesentlicher Vorteil, daß bei der Racematspaltung nach Weg B optisch aktive Carbonsäuren anfallen, die hinsichtlich der partiellen Racemisierung bei Aufarbeitungs- und/oder Reinigungsprozeduren gegenüber den nach Weg A anfallenden α -chiralen Aldehyden praktisch unempfindlich sind.

Alle in dieser Arbeit synthetisierten optisch aktiven Pheromonanalogen wurden über den Weg B dargestellt.

Der weitere Syntheseverlauf zur Darstellung der chiralen Phosphoniumsalze ist in Reaktionsschema 16 aufgezeigt.

Schema 16: Darstellung chiralverzweigter Phosphoniumsalze



Primäre Alkohole lassen sich üblicherweise durch Umsetzung mit Phosphortribromid in die entsprechenden Bromide überführen¹³⁹⁾. Im Falle α -methylverzweigter Alkohole gelingt dies jedoch nur in bescheidenen Ausbeuten³⁷⁾. Mit Erfolg konnte eine von Coe, Rydon und Landauer beschriebene Methode zur Darstellung der chiralen Bromide 88a, b, c angewendet werden¹⁴⁰⁾. Dabei werden die Alkohole 87a, b, c ohne Solvens mit einem geringen Überschuß an Triphenyl-

phosphit 87 gemischt und unter Rühren bei 0°C tropfenweise mit der äquivalenten Menge Brom versetzt. Gaschromatographisch konnten keine Umlagerungsprodukte nachgewiesen werden. Ein großer Vorteil des Verfahrens besteht auch darin, daß die Bromide einfach aus dem Reaktionsgemisch herausdestilliert werden können, umständliches Aufarbeiten entfällt somit. Für präparative Zwecke sind die so erhaltenen Produkte rein genug. Zur Herstellung der Analysenreinheit werden die Halogenide mit kalter verdünnter Sodalösung gewaschen, getrocknet und erneut destilliert.

Zur Darstellung eines Phosphoniumsalzes werden im allgemeinen äquimolare Mengen eines primären Alkylhalogenids und Triphenylphosphan in einem Solvens wie Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsdauer von mehreren Tagen bei Verwendung der aromatischen Lösungsmittel kann auf einige Stunden verkürzt werden, wenn man den Ansatz in den stark polaren Solvenzien ausführt. Es ist aber auch bekannt, daß in Benzol dargestellte Phosphoniumsalze sehr rein ausfallen. Aus diesem Grund wurde anfangs versucht, die Verbindungen 76a, b, c auf diese Weise zu synthetisieren. Nach siebentägigem Erhitzen unter Rückfluß hatte sich die Lösung erst ganz schwach getrübt, das heißt, der Reaktionsumsatz war praktisch Null. Dreistündiges Kochen in Acetonitril führte ebenfalls zu keinem nennenswerten Umsatz. Nach einer Ausdehnung auf 24 Stunden konnte das methylverzweigte Phosphoniumsalz in einer Ausbeute von 20% isoliert werden. Ein nahezu quantitativer Umsatz konnte erreicht werden, indem die Reaktanden ohne Lösungsmittel 24 Stunden bei 130°C gehalten wurden.

Das aus Methylenchlorid/Ether umgefällte Phosphoniumsalz zeigt im ^{31}P -NMR neben dem erwarteten Produktsignal

bei $\delta = 23.5$ ppm ein zweites Signal bei $\delta = 36,2$ ppm. Diese nicht identifizierte Verunreinigung läßt sich jedoch leicht dadurch entfernen, daß man das Gemisch der beiden Phosphorverbindungen in THF aufkocht und heiß von einem unlölichen Rückstand filtriert. Trotz vieler Versuche gelang es nicht, die Phosphoniumsalze 76a, b, c kristallin zu erhalten.

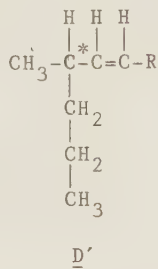
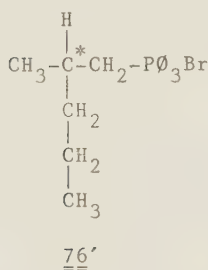
3.5.Synthese der Pheromone und Pheromonanalogen

In den folgenden Kapiteln 3.5.1. bis 3.5.4. werden die Synthesen der Pheromone und Pheromonanalogen, das Ziel dieser Arbeit, beschrieben. Dabei wird die Stammsubstanz des jeweiligen Testtiers und deren eventuellen Synthese (nur in 3.5.1. und 3.5.4.) vorgestellt. Als Stammsubstanz soll eine Verbindung gelten, die im EAG hohe Amplituden verursacht, und im Freiland oder Olfaktometer attraktiv auf eine Lepidopterenspecies wirkt. Das soll nicht heißen, daß diese Verbindung den zu einer maximalen Verhaltensantwort nötigen alleinigen Lockstoff repräsentiert. Die synthetisierten Verbindungen sind dann gezielte Strukturabwandlungsprodukte zu dieser Stammsubstanz.

Sämtliche synthetisierte Endsubstanzen wurden kapillargaschromatographisch untersucht. In einer dem jeweiligen Reaktionsschema nachgestellten Tabelle sind die gefundenen Reinheiten, Retentionszeiten, chemischen Ausbeuten und, falls vorhanden, der spezifische Drehwert angegeben.

Da der zentrale chirale Synthesebaustein 76 auch als ein α -n-propylverzweigtes Propyltriphenylphosphoniumbromid 76' angesehen werden kann, stehen die dargestellten chiralen Pheromonanalogen vom allgemeinen Strukturtyp D' auch zu

Stammsubstanzen in Beziehung, die zwischen terminaler Methylgruppe und der (Z)-Doppelbindung nur eine CH₂-Gruppe besitzen.



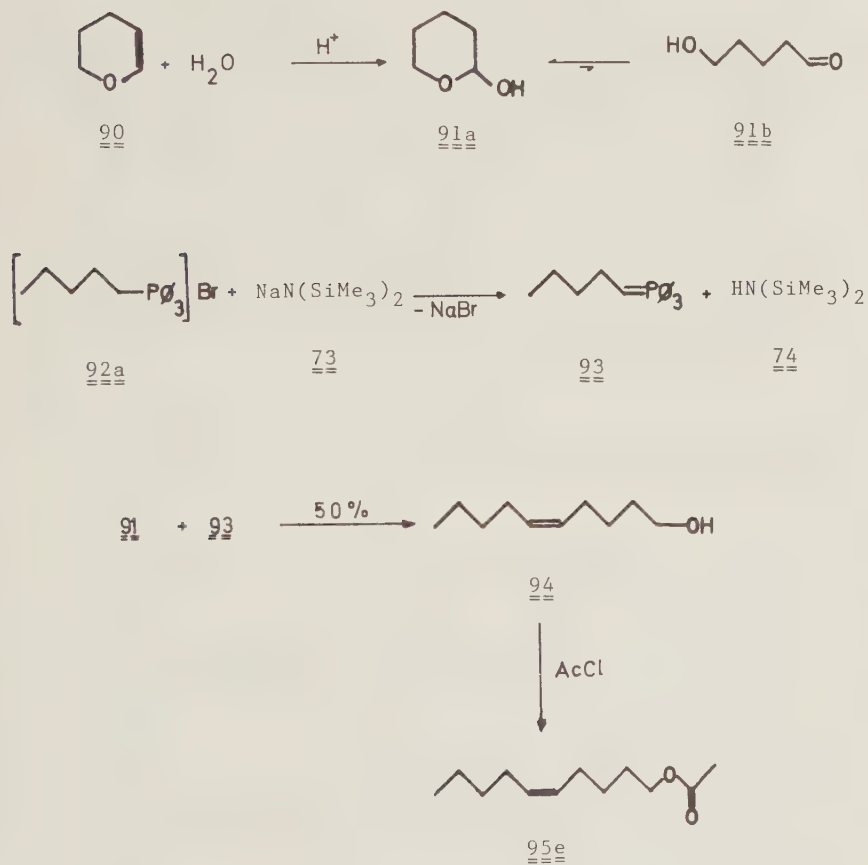
Dies ermöglicht die elektrophysiologische Austestung an einer Vielzahl von Lepidopterenspecies und kann so entweder zu einem tieferen Verständnis der Wechselwirkung zwischen Pheromon und Pheromonrezeptor oder aber zur statistischen Sicherung bereits vorhandener Resultate führen.

3.5.1. Synthese von (Z)-5-Decenylacetat und davon abgeleiteter Strukturanaloger

Von H.J.Bestmann et al. wurde (Z)-5-Decenylacetat 95 als Sexuallockstoff der Saateule Agrotis (= Euxoa) segetum, einem weltweit auftretendem Getreideschädling, aufgeklärt¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾. Schema 17 zeigt den Syntheseverlauf, mit dem in der vorliegenden Arbeit sowohl das Originalpheromon, als auch Analoge zu dieser Stammsubstanz dargestellt werden sollten.

Mit Natrium-hexamethyldisilazid (NaHMDS) 73 wird aus dem Pentyltriphenylphosphoniumbromid 92a das korrespondierende Ylid 93 freigesetzt und bei -78°C mit 2-Hydroxitetrahydropyran 91a¹⁴⁷⁾, einem inneren Halbacetal des 5-Hydroxipentanal's 91b, zur Reaktion gebracht. Die Verwendung von 91 bietet zwei Vorteile:

Schema 17: Darstellung von (Z)-5-Decenylacetat mit 91 als Aldehydkomponente der Wittigreaktion¹⁴⁶⁾



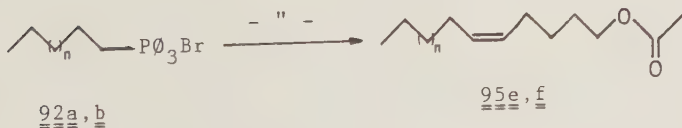
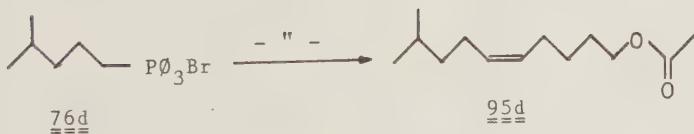
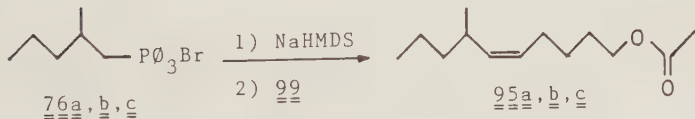
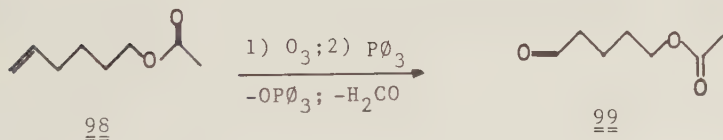
- 1) Die Verbindung ist einfach und in größeren Mengen aus käuflichem 2,3-Dihydro-2H-pyran 90 und Wasser in einer säurekatalysierten Reaktion zugänglich.
- 2) 2-Hydroxitetrahydropyran 91a steht im tautomeren Gleichgewicht mit der offenkettigen Form 91b, aus der heraus es mit dem Ylid 93 reagiert. 91b nun ist ein bivalenten Synthesebaustein, der mit seinem "Carbonylkopf" die Wittigreaktion eingeht, dessen "alkoholisches Ende" die in präparativer Hinsicht außerordentlich wertvolle Hydroxigruppe mitbringt. Sie muß nicht erst z.B. in einem zweiten Schritt durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion aus einem Ester oder Hydroborierung eines 1-Alkens, gefolgt von einer Oxidation erzeugt werden.

Der Alkohol 94 wurde nach einem bekannten Standardverfahren mit Acetylchlorid in Pyridin bei 0°C acyliert und nach Aufarbeitung destilliert.

Eine gaschromatographische Untersuchung der Substanz ergab einen ungewöhnlich hohen Anteil des (E)-Isomeren von 8%. Dieses Resultat steht im Widerspruch zu einem Bericht von Fetizon und Lazare, die ebenfalls 91 in einer Wittigreaktion verwenden und den (Z)-Anteil mit 98% angeben¹⁴⁸⁾. Da ein derart hoher Anteil eines unerwünschten Isomeren in der Pheromonchemie nicht toleriert werden kann, konnte dieses Syntheseverfahren nicht zur Darstellung der optisch aktiven Analogen eingesetzt werden.

Schema 18 zeigt das Verfahren, nach welchem letztlich (Z)-5-Decenylacetat und von dieser Stammverbindung abgeleitete Strukturanaloge synthetisiert wurden.

Schema 17: Synthese von (Z)-5Decenylacetat 95e und davon abgeleiteter unverzweigter (95f) und verzweigter Strukturanaloger (95a - d).



a: (R, S)

b: (R)

c: (S)

e: n = 1

f: n = 2

Fortsetzung Schema 17:

Verbindung	Ausbeute	Reinheit*	Retentionszeit* in min	$[\alpha]_D^{20}$
<u>95a</u>	25 %	95 %	16,30	-
<u>95b</u>	20 %	93 %	16,29	-1,5°(±0,3°)
<u>95c</u>	29 %	94 %	16,28	+1,4°(±0,3°)
<u>95d</u>	57 %	95 %	17,02	-
<u>95e</u>	89 %	96 %	16,04	-
<u>95f</u>	39 %	95 %	17,96	-

*SE 54, 25 m, Temperaturprogramm: 100°C 5 min, mit 6°C/min auf 260°C, 10 min halten; FID; Split 1:100; 1,1 bar N₂;

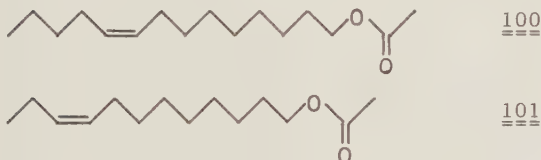
Da 2-Hydroxitetrahydropyran 91, wie geschildert, nicht geeignet ist, Pheromonstrukturen aufzubauen, wird es im ersten Schritt der Synthese mit Methyltriphenylphosphoran 96 zum 5-Hexen-1-ol 97 umgesetzt. Diese Verbindung ist zwar kommerziell erhältlich, aber in einem Arbeitskreis, in dem Methyltriphenylphosphoniumbromid, aus dem mit Natriumamid das Ylid 96 freigesetzt wird, keine rare Chemikalie ist, kann 97 leicht selbst dargestellt werden. 5-Hexen-1-ol wird anschließend zum Acetat 98 acyliert und bei -78°C ozonolysiert. Der große Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, daß 1-Acetoxipentanal 99 sehr sauber anfällt, denn das zweite Oxidationsprodukt der Doppelbindung von 98 ist Formaldehyd, der beim Auftauen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abdampft. Der Aldehyd 99 weist nach einfacher Destillation eine gaschromatographisch bestimmte Reinheit von 98 % auf.

Eine andere Synthese von 99 ist von Chrisholm et al. beschrieben¹⁴⁹⁾

Die verzweigten (76a - d) und die unverzweigten (92a und 92b) Phosphoniumsalze werden mit Natrium-hexamethyldisilazid in die entsprechenden Ylide überführt und in einer stereoselektiven Wittig-Reaktion zu den (Z)-5-Alkenylacetaten 95a - f umgesetzt.

3.5.2. Synthese verzweigter und kettenverlängerter Strukturanaloger zu (Z)-9-Tetradecenylacetat

Die Stammsubstanzen zu den in diesem Abschnitt synthetisierten Pheromonanalogen sind das (Z)-9-Tetradecenylacetat 100, bzw. das (Z)-9-Dodecenylacetat 101.



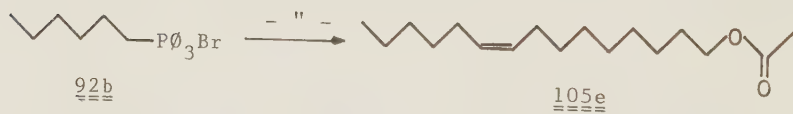
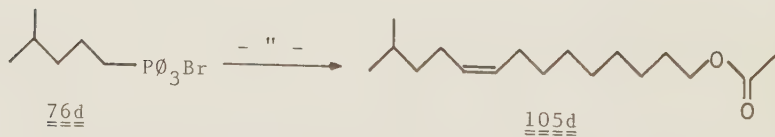
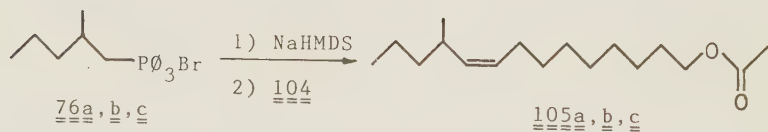
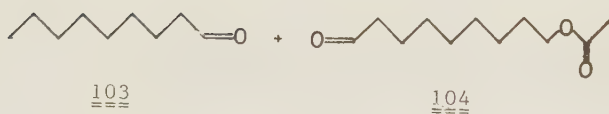
Diese (Z)-9-Alkenylacetate sind Bestandteil des Pheromonkomplexes einer ganzen Reihe von Lepidopteren-spezies¹⁵⁰⁾¹⁵¹⁾. Der Syntheseweg und die dargestellten Substanzen sind in Schema 18 aufgezeigt.

Die Ozonolyse von Oleylacetat 102 führt nach reduktiver Spaltung mit Triphenylphosphan zu Pelargonaldehyd 103 und 9-Aceto-xinonanal 104, der für die Wittig-Reaktion erforderlichen Carbonylkomponente²⁹⁾. Entgegen der Behauptung in einer früheren Arbeit³⁵⁾, lassen sich die Verbindungen 103 und 104 nicht durch fraktionierte

Schema 18: Synthese von (Z)-9-Alkenylacetaten



1) O_3
2) $P\emptyset_3$; $-OP\emptyset_3$



a: (R, S)
b: (R)
c: (S)

Fortsetzung Schema 18:

Verbindung	Ausbeute	Reinheit [*]	Retentionszeit [*] in min	$[\alpha]_D^{20}$
<u>105a</u>	32 %	94 %	24,95	-
<u>105b</u>	40 %	96 %	24,98	-3,4°(±0,4°)
<u>105c</u>	31 %	95 %	25,22	+3,6°(±0,4°)
<u>105d</u>	37 %	95 %	24,97	-
<u>105e</u>	61 %	96 %	26,16	-

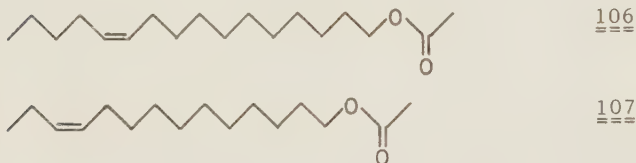
*Bedingungen siehe Schema 17

Destillation trennen, auch über eine Kolonne nicht. Die Isolierung sauberen 9-Acetoxinonanals gelingt durch Mitteldruckflüssigchromatographie mit einem Eluens bestehend aus vier Teilen Petrolether und einem Teil Essigester. In gewohnter Weise werden die aus den Phosphoniumsalzen 76a - d und 92b freigesetzten Ylide mit 104 zu den Zielverbindungen 105a, b, c - diese haben auch 101 als Stammsubstanz -, 105d und 105e umgesetzt. Auf eine Synthese des Originalpheromons wurde verzichtet, denn diese Verbindung stand aus früheren Arbeiten zur Verfügung.

3.5.3. Synthese verzweigter und kettenverlängerter Strukturanaloger zu (Z)-11-Hexadecenylacetat

Die Kohleule Mamestra brassicae (Noctuidae, Lepidoptera) gehört zu den Gemüseschädlingen der gemäßigten Zonen Europas und Asiens. Es war bekannt, daß M. brassicae ein Sexualpheromon zur zwischengeschlechtlichen Kommunikation benützt. H.J. Bestmann et al. konnten nachweisen, daß

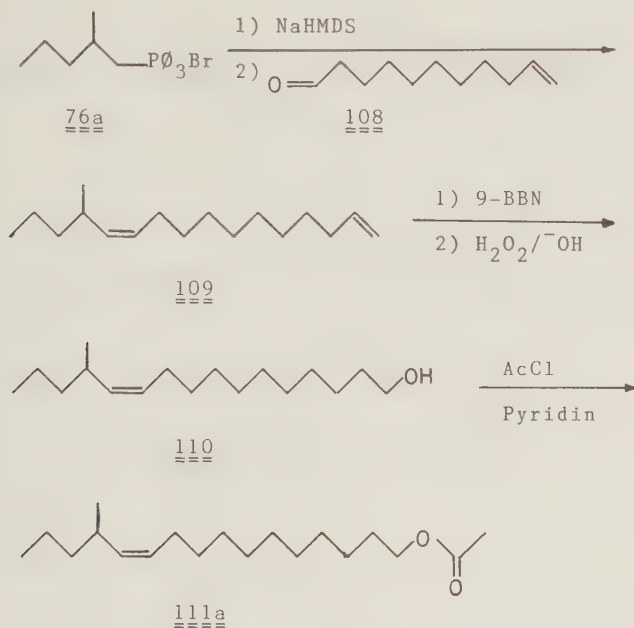
(Z)-11-Hexadecenylacetat 106 in den Pheromondrüsen weiblicher Tiere von M. brassicae produziert wird, und daß diese Verbindung sowohl im Olfaktometertest als auch im Freiland attraktive Wirkung auf Männchen der gleichen Spezies besitzt¹⁵²⁾



106 ist die Stammsubstanz der in diesem Abschnitt dargestellten Pheromonanalogen. Für die chiralen Parapheromone 111a, 111b, 111c kann auch (Z)-11-Tetradecenylacetat 107 als Stammsubstanz angesehen werden.

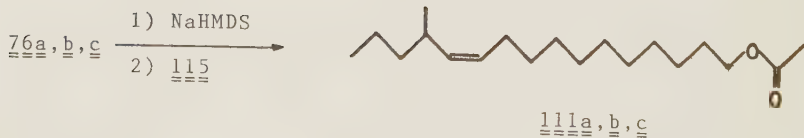
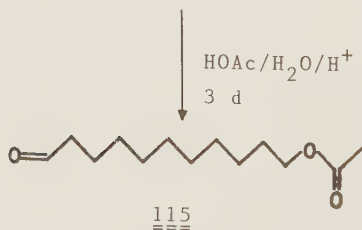
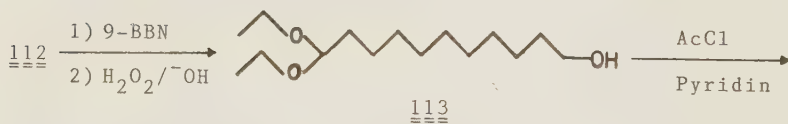
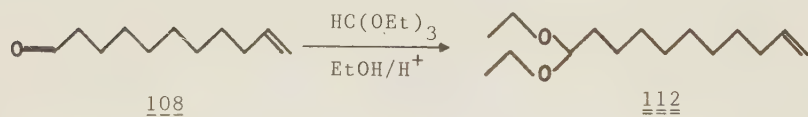
Reaktionsschema 19 zeigt den Syntheseweg, der anfangs zur Darstellung der chiralen Analogen 111a, 111b, 111c eingeschlagen werden sollte. Dazu wurde in einem Vorversuch aus dem racemischen Phosphoniumsalz 76a mit Silazid das korrespondierende Ylid erzeugt und in einer Wittig-Reaktion mit 10-Undecenal 108 umgesetzt. Der Kohlenwasserstoff 109 wurde anschließend mit 9-Borabicyclo-[3.3.1.]nonan (9-BBN) hydroboriert und zum Alkohol 110 oxidiert, aus dem durch Acylierung das Acetat 111a entsteht. Der Vorteil dieser Synthesesequenz besteht darin, daß sich der Kohlenwasserstoff 109 leicht von Triphenylphosphanoxid durch Filtration über Kieselgel trennen läßt. Dieses Trennproblem ist bei länger-kettigen Olefinen destillativ meist schwierig zu lösen. Gravierender Nachteil des Verfahrens ist jedoch, daß der Alkohol 110 nur bei Einsatz eines Unterschusses an 9-BBN in befriedigender Reinheit erhalten werden kann. Um also die chiralen Analogen 111b und 111c sauber zu erhalten, müßte kostbares optisch aktives Ausgangsmaterial geopfert werden.

Schema 19: Syntheseweg zur Darstellung racemischen 13-Methyl-(Z)-11-hexadecenylacetats 111a.



Um dieses Problem zu umgehen, wurde der in Schema 20 skizzierte Syntheseweg zur Darstellung der Zielverbindungen eingeschlagen. Dabei war die Erfahrung der vorangegangenen Synthesen sehr hilfreich, die methylverzweigten Moleküle erst im letzten Schritt durch eine Wittig-Reaktion zu erzeugen, also durch Umsetzung der entsprechenden Ylide mit ω -Acetoxialkanalen. Die Ausbeuten bei der Carbonylolefinierung konnten von anfangs unter 10 % nur auf 40 % optimiert werden. Es ist offensichtlich, daß α -methylverzweigte Ylide sterisch bereits

Schema 20: Syntheseweg zur Darstellung verzweigter (111a-d) und unverzweigter (111e) Pheromonanaloger zu (Z)-11-Hexadecenylacetat.

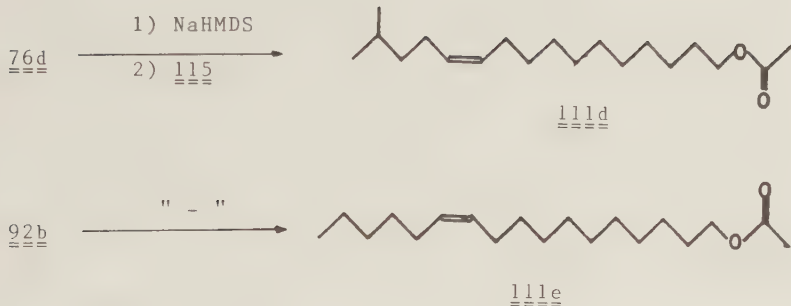


a: (R, S)

b: (R)

c: (S)

Fortsetzung Schema 20:



Verbindung	Ausbeute	Reinheit *	Retentionszeit * in min	$[\alpha]_D^{20}$
$\underline{\underline{111a}}$	20 %	95 %	28,44	-
$\underline{\underline{111b}}$	39 %	95 %	28,30	-1,6° (±0,3°)
$\underline{\underline{111c}}$	37 %	97 %	28,65	+1,7° (±0,3°)
$\underline{\underline{111d}}$	45 %	94 %	29,25	-
$\underline{\underline{111e}}$	34 %	95 %	29,84	

*Bedingungen siehe Schema 17

so sehr gehindert sind, daß bei der Umsetzung mit Aldehyden Nebenreaktionen der Carbonyl-olefinierung den Rang ablaufen.

Bei dieser Synthese wird käufliches Undecenal $\underline{\underline{108}}$, als Diethylacetal geschützt, durch Hydroborierung mit 9-BBN,

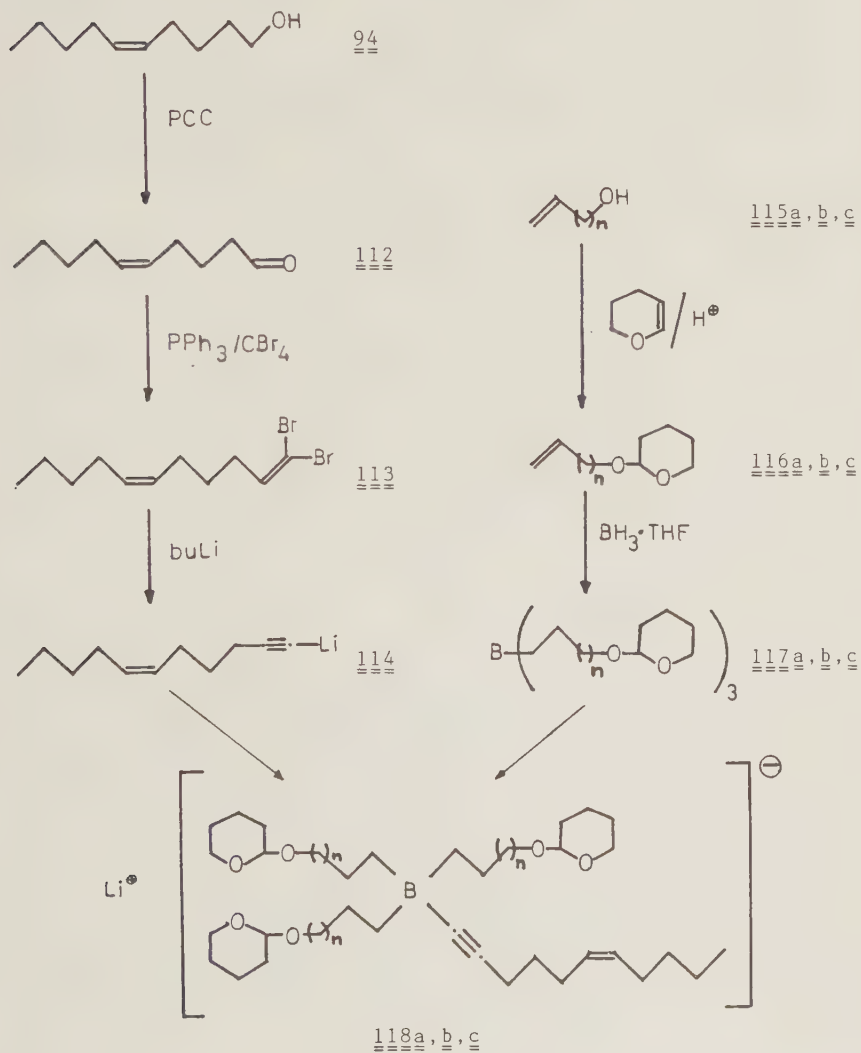
gefolgt von oxidativer Spaltung des resultierenden Borans in den primären Alkohol 113 überführt. Dieser wird ohne weitere Reinigung durch Acylierung mit Acetylchlorid in Pyridin zum Acetoxi-Acetal 114 umgesetzt. Die Entfernung der Acetal-Schutzgruppe unter Erhalt der Acetatfunktion gelingt problemlos, indem man 114 drei Tage in einer Mischung aus Eisessig, Wasser und konzentrierter Salzsäure (100:10:1 bezogen auf 1 mmol 114) bei Raumtemperatur stehen läßt¹⁵³). Nach Aufarbeitung und MPLC-Reinigung erhält man den 11-Acetoxiundecanal 115 in einer Ausbeute von 60 %. Die Umsetzung zu den Zielverbindungen erfolgt analog zu den vorher beschriebenen Reaktionen.

3.5.4. Synthese der beiden Pheromonkomponenten von *Antheraea polyphemus* und von Strukturabwandlungsprodukten

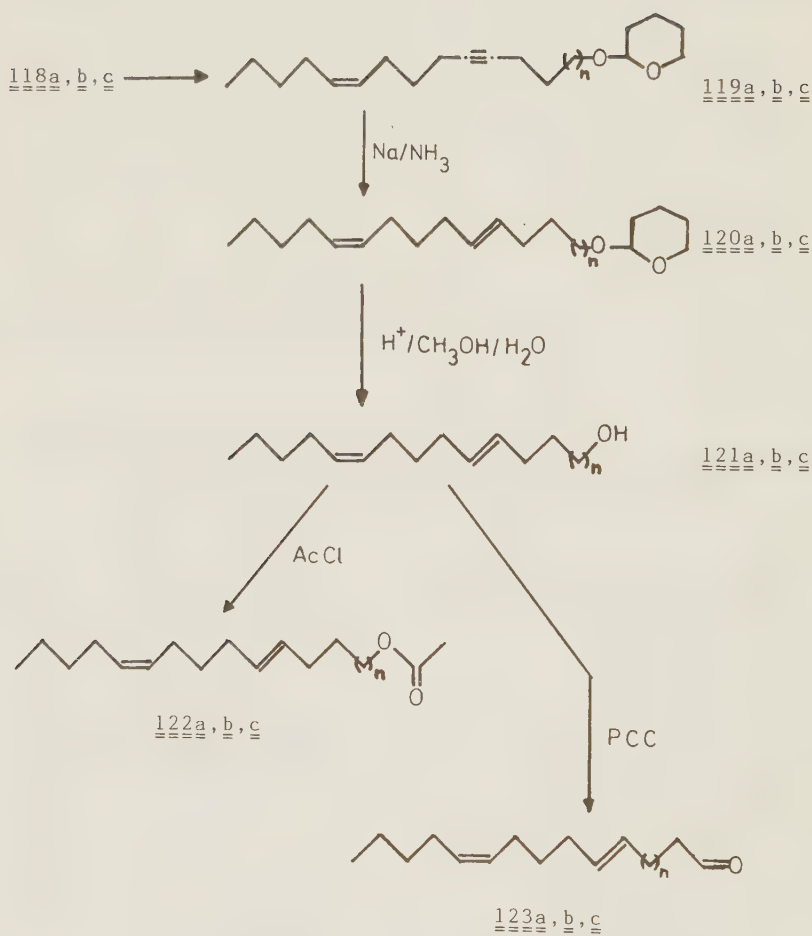
Als Pheromonkomponenten des Sexualpheromonkomplexes der weiblichen Tiere der Saturniidengattung *Antheraea polyphemus* wurden (E)-6, (Z)-11-Hexadecadienylacetat 122c und (E)-6, (Z)-11-Hexadecadienal 123c identifiziert⁴⁵) und synthetisiert (siehe Kapitel 3.1.2.). Aus den in Kapitel 3.1.2. genannten Gründen wurde von Bestmann und Li ein neuer Weg zur Synthese dieses Pheromonkomplexes gegangen¹⁵⁴), der auch in der vorliegenden Arbeit zur Darstellung von 122c, 123c und dazu analoger Verbindungen eingeschlagen wurde, die sowohl kettenverkürzt waren, als auch Änderung der funktionellen Gruppe aufwiesen (siehe Reaktionsschema 21).

Die Synthesesequenz geht aus von (Z)-5-Decen-1-ol 94, das nach Corey und Suggs zum (Z)-5-Decenal 112 oxidiert wird¹⁵⁵) (PCC: Pyridiniumchlorochromat). Nach Ramirez et al. kann man Aldehyde mit Tetrabrommethan und zwei Äquivalenten Triphenylphosphan unter C-C-Verknüpfung in geminale Dibromolefine überführen¹⁵⁶). Bestmann und Frey finden,

Schema 21: Syntheseverlauf zur Darstellung von (E)-6, (Z)-11-Hexadecadienylacetat, dem entsprechenden Aldehyd und dazu analoger kettenverkürzter Verbindungen.



Fortsetzung Schema 21:



a: n = 1

b: n = 2

c: n = 3

Fortsetzung Schema 21:

	Verbindung	Ausbeute	Reinheit*
n = 1	<u>121a</u>	78 %	68 %
	<u>122a</u>	82 %	67 %
	<u>123a</u>	55 %	67 %
n = 2	<u>121b</u>	81 %	67 %
	<u>122b</u>	80 %	68 %
	<u>123b</u>	49 %	67 %
n = 3	<u>121c</u>	80 %	68 %
	<u>122c</u>	78 %	68 %
	<u>123c</u>	53 %	67 %

*kapillargaschromatographisch bestimmt; eine Angabe der Retentionszeiten erscheint nicht sinnvoll, da unter verschiedenen Bedingungen gemessen wurde; vergleiche Abb.11;

daß es zur Erreichung guter Ausbeuten zweckmäßig ist, die Lösung aus Aldehyd und Triphenylphosphan vorzulegen, und bei 0°C eine Tetrabrommethanolösung zuzutropfen¹⁵⁷⁾. Die Verbindung 113 läßt sich nicht unzersetzt destillieren. Sie wurde daher chromatographisch gereinigt und durch ihren Brechungsindex charakterisiert. Behandelt man das Dibromolefin 113 bei -78°C mit zwei Äquivalenten n-Butyllithium, wird ein Mol Bromwasserstoff eliminiert, und das zweite Bromatom gegen Lithium ausgetauscht¹⁵⁸⁾. Es ist wichtig, zwei Mol Lithiumorganyl einzusetzen, da bei Verwendung von nur einem Mol ein Gemisch aus dem Lithiumacetylid 114 und einem 1-Brom-1-Alken gebildet wird¹⁵⁸⁾.

rung eingehen¹⁶¹⁾. Dies würde das beobachtete Produkt ergeben. Eine genaue Klärung des Reaktionsmechanismus steht noch aus.

Die Acetylene 119a,b,c wurden in einem klassischen Verfahren mit Natrium in flüssigem Ammoniak und THF als Co-solvens zu den korrespondierenden (E)-Alkenen 120a,b,c reduziert. Entfernung der Tetrahydropyranylschutzgruppe durch zweistündiges Kochen in Methanol unter Zusatz einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure lieferte die (E),(Z)-Alkadien-1-ole 121a,b,c, die durch Acylierung in die Acetate 122a,b,c und durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat in die entsprechenden Aldehyde 123a,b,c überführt wurden.

Die Alkadienole 121a,b,c wurden kapillargaschromatographisch auf ihre Reinheit hin untersucht. Dabei ergab sich eine Überraschung. Neben der Hauptmenge bei $t_R = 16,0$ Minuten fand sich ein zweiter Peak bei $t_R = 16,3$ Minuten, der zu 30% integriert wurde (Abb. 11a). Die Vermutung, es könne sich bei dem 30%-Peak um unreduziertes Acetylen 119 handeln, bestätigte sich nicht, denn Kochchromatographie mit dem von der Tetrahydropyranylschutzgruppe befreiten En-in 119 ergab für diese Verbindung eine größere Retentionszeit (Abb. 11b). Es zeigte sich ferner, daß bereits im En-in ein 70:30-Verhältnis vorhanden war. In Abb. 11a und 11b sind diese Resultate an (E)-6,(Z)-11-Hexadecadien-1-ol 121c und dem dazu korrespondierenden (Z)-11-Hexadecen-6-in-1-ol dargestellt. Für die kettenverkürzten Dienole 121a und 121b fanden sich die gleichen Verhältnisse.

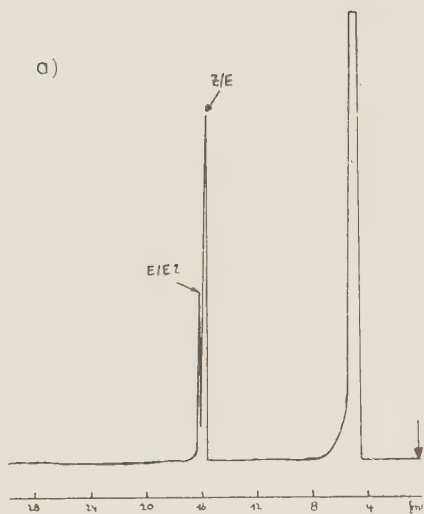


Abb. 11a:

(E)-6, (Z)-11-Hexadeca-
dienol (A);

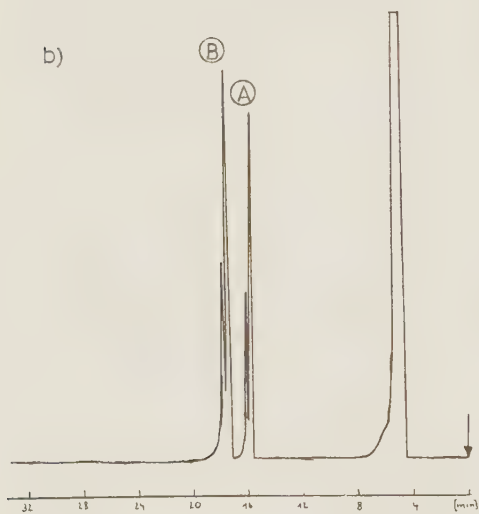


Abb. 11b:

Kochromatographie mit
(Z)-11-Hexadecen-6-
-in-1-ol (B) auf SE 54,
180°C; 1,1 bar N_2 ;

Es wurde vermutet, daß es sich bei dem 30%-Peak um das (E),(E)-Isomere handelt. Dies konnte bislang nicht eindeutig bewiesen werden, da kein authentisches Material zum Ko-Chromatographieren zur Verfügung stand. Die Aufnahme eines GC-MS-Spektrums läßt es jedoch als sehr wahrscheinlich erscheinen, den 30%-Peak dem (E),(E)-Isomeren zuzuordnen, denn beide Substanzen zeigen das gleiche Molekulation ($e/m = 238$) und ein sehr ähnliches Fragmentierungsmuster (Abb. 12). Ungeklärt ist die Ursache eines so hohen (E),(E)-Anteils. Sicher ist, daß er bei der Kupplungsreaktion der Lithium-trialkyl-1-alkinylboranate 118a, b, c mit Jod entsteht. Die Ausgangssubstanzen 94, 112 und 114 - als Trimethylsilylacetylen untersucht - sind frei davon. Das Dibromolefin 113 ließ sich nicht gaschromatographieren, es zersetzte sich bereits im Einspritzblock.

Trotz dieser für die Pheromonchemie untragbaren Isomerenverhältnisse wurde der C-16-Alkohol 121c zum Propionat 124 und zum n-Butyrat 125 umgesetzt.

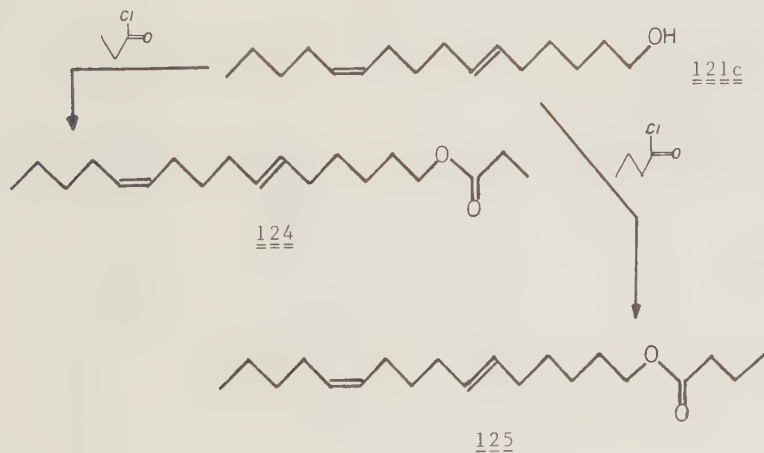


Abb. 12a: Massenspektrum des 70%-Peaks; $M^+ = 238$

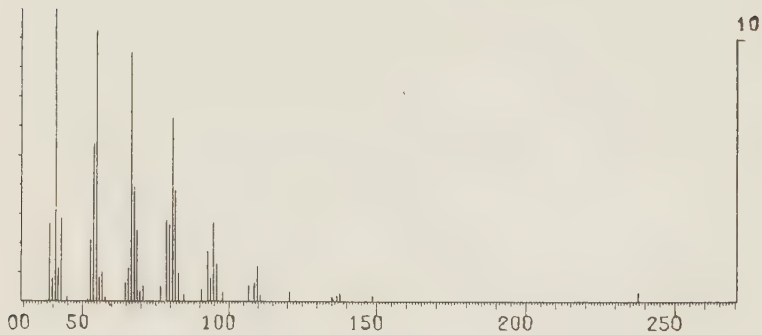
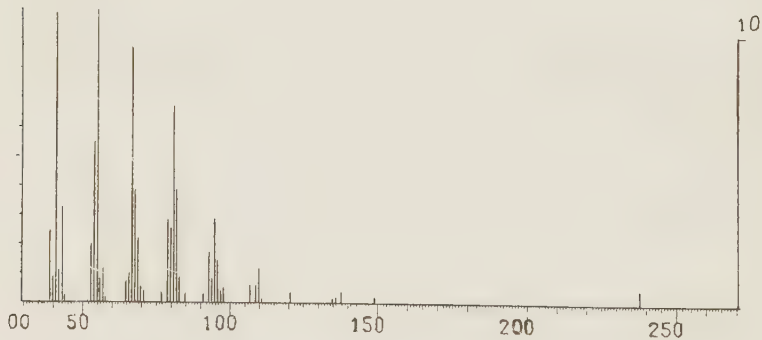
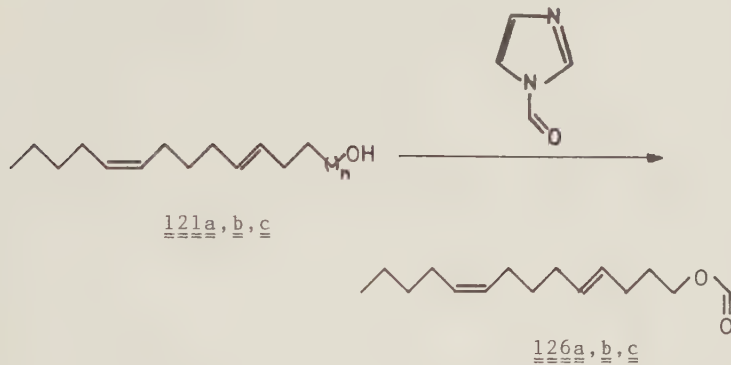


Abb. 12b: Massenspektrum des 30%-Peaks; $M^+ = 238$



Nach Staab wurden die Alkadienole 121a, b, c mit N-Formylimidazol in die entsprechenden Formiate 126a, b, c überführt¹⁶²⁾.



a: n = 1

b: n = 2

c: n = 3

Verbindung	Ausbeute	Reinheit *
<u>126a</u>	65 %	67 %
<u>126b</u>	61 %	68 %
<u>126c</u>	66 %	67 %
<u>124</u>	79 %	67 %
<u>125</u>	75 %	68 %

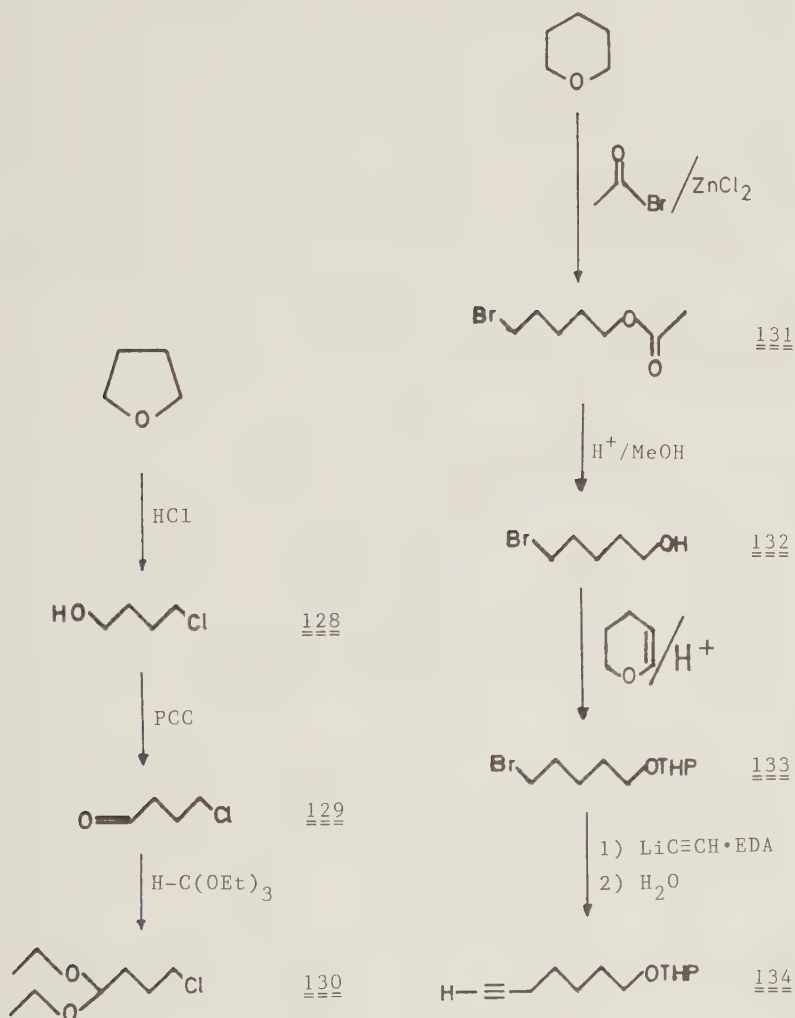
* vergleiche Anmerkung zu Schema 21

Zur Synthese der chiralen Pheromonanalogen für Antheraea polyphemus konnte der Weg über die o.g. Acetylsynthese via Lithium-trialkyl-1-alkinylboranate, obgleich er sehr schonend ist, nicht angewendet werden. Es war erforderlich, die Synthesestrategie völlig zu ändern. So mußte einmal auf ein klassisches Verfahren - Kupplung primärer Alkylhalogenide mit Lithiumacetyleniden - zurückgegriffen werden, zum anderen hat es sich als sehr vorteilhaft erwiesen, die Zielmoleküle erst im letzten Schritt der Synthese durch eine Wittig-Reaktion zu erzeugen. Im Formelschema 22 ist der Syntheseweg aufgezeichnet, der zur Darstellung von 11-Acetoxy-(E)-5-undecenal 138, der zur Carbonylolefinierung benötigten Verbindung, begangen wurde.

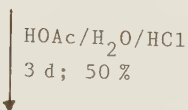
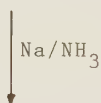
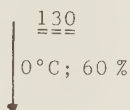
Nach Reppe et al. gelingt die Ringöffnung von Tetrahydrofuran zu 4-Chlor-butan-1-ol 128 durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff bei Raumtemperatur¹⁶³⁾. 128 wird anschließend mit Pyridiniumchlorochromat zum 4-Chlor-butanal 129 oxidiert, welcher mit Ameisensäuretriethyl-orthoester in das Acetal 130 überführt wird.

Die zur cyclischen Etherspaltung von THF analoge von Tetrahydropyran ist beschrieben¹⁶⁴⁾, konnte jedoch in dieser Arbeit nicht verifiziert werden. Nach viertägigem Kochen unter Rückfluß wurde aus dem Ansatz immer nur das Edukt isoliert. Tetrahydropyran läßt sich jedoch problemlos und praktisch quantitativ durch Umsetzen mit Acetyl-bromid unter Zusatz einer katalytischen Menge wasserfreien Zinkchlorids zum 5-Brompentylacetat 131 aufmachen¹⁶⁵⁾. Die Verseifung von 131 erfolgt säurekatalysiert zum Bromalkohol 132 durch Erhitzen unter Rückfluß in einem großen Überschuß Methanol. Nach vierundzwanzig Stunden Reaktionsdauer ist gaschromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar. Das 5-Brompentan-1-ol 132 wird, als THP-Ether 133 geschützt, mit dem Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex

Schema 22: Syntheseweg zur Darstellung von 11-Acetoxi-
(E)-5-undecenal



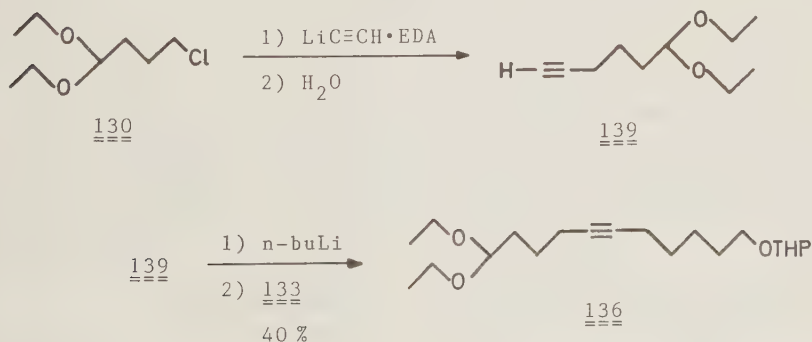
Fortsetzung Schema 22:



in das 1-Alkin 134 überführt¹⁶⁶⁾¹⁶⁷⁾, das mit n-Butyllithium zum Lithiumalkinid 135 deprotoniert wird. Das Hexan, in dem das Lithiumorganyl gelöst ist, wird abgezogen⁶⁰⁾, um die eigentliche Kupplung von 130 und 135 zu 136 in reinem HMPT durchführen zu können.

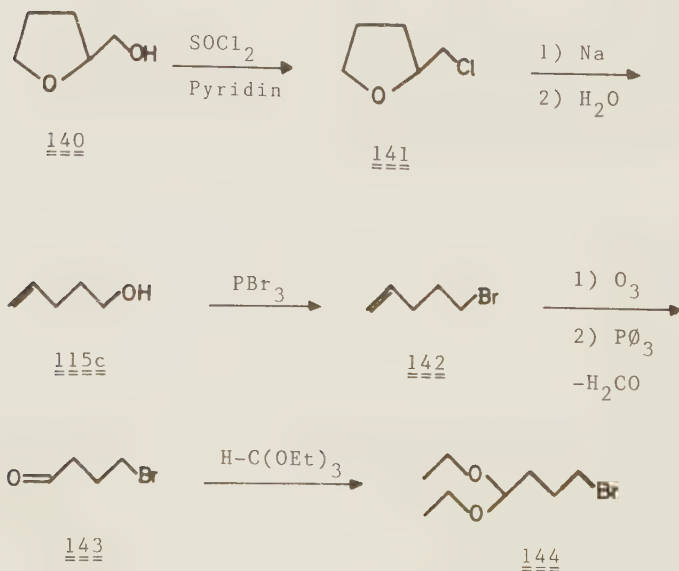
Die partielle Reduktion des Acetylens 136 mit Natrium in flüssigem Ammoniak ergibt das (E)-Alken 137, welches an beiden Enden noch mit Schutzfunktionen versehen ist. Analog zur Deacetalisierung von 114 (siehe 3.5.3) gelingt auch in diesem Fall das Entfernen der beiden säurelabilen Schutzgruppen in einem Gemisch aus Eisessig, Wasser und konzentrierter Salzsäure (100:10:1) bei Raumtemperatur, der intermediär entstehende Hydroxialdehyd wird dabei gleichzeitig acyliert. Nach chromatographischer Reinigung (MPLC) erhält man den Acetoxialdehyd in einer Ausbeute von 50 %.

Da die Ausbeute der Acetylenkupplung von 130 und 135 zu 136 mit 60 % als recht mäßig erschien, wurde an dem in Schema 22 aufgezeigten Syntheseweg eine Veränderung vorgenommen. Die Chlorverbindung 130 wurde mit dem Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex in das 1-Alkin 139 überführt und nach Deprotonierung mit n-Butyllithium mit dem Brom-THP-Ether 133 in HMPT gekuppelt.



Die Ansicht, ein primäres Bromid werde leichter substituiert als ein entsprechendes Chlorid, fand im vorliegenden Fall keine Bestätigung, die Ausbeute betrug nur knapp 40 %. Aus dem selben Grund fand auch eine zweite Variante des Syntheseverfahrens keinen Eingang zur Darstellung des Acetoxialdehyds 138, bei der 4-Chlorbutanal 129 durch die analoge Bromverbindung ersetzt werden sollte. Im Reaktionsschema 23 ist der Syntheseverlauf dieser Variante dargestellt. Tetrahydrofurfurylalkohol 140 wird mit Thionylchlorid in Pyridin in das entsprechende Chlorid 141 überführt und mit Natriumstaub in Ether, gefolgt von Hydrolyse zu 4-Penten-1-ol 115c umgesetzt¹⁶⁹). Die Hydroxylgruppe von 115c wird mit Phosphortribromid gegen Brom ausgetauscht. Die Ozonolyse 5-Brompent-1-ens 142 ergibt sauberes 4-Brombutanal 143, das, als Diethylacetal geschützt, zur Synthese eingesetzt werden sollte.

Schema 23: Synthese des als Diethylacetal geschützten 4-Brombutanals 144.



ohne weitere Reinigung zu den chiralen Aldehyden 146b
und 146c oxidiert.



146b, c

b: (R)

c: (S)

Verbindung	Ausbeute	Reinheit *	Retentionszeit * in min	$[\alpha]_D^{20}$
<u>145a</u>	35 %	93 %	28,62	-
<u>145b</u>	25 %	92 %	28,25	-2,1° (±0,3°)
<u>145c</u>	20 %	93 %	28,30	+2,2° (±0,3°)
<u>146b</u>	72 %	92 %	21,68	-1,9° (±0,3°)
<u>146c</u>	68 %	92 %	21,74	+2,1° (±0,4°)

*Bedingungen siehe Schema 17

3.6. Elektrophysiologische Untersuchungen

3.6.1. Allgemeines

Die elektrophysiologischen Aktivitätsbestimmungen der synthetisierten Pheromone und Pheromonanalogen wurden mit einer Apparatur zur Elektroantennogramm-Messung (EAG), wie sie in Kapitel 2.3.1. beschrieben und in Abb. 3 skizziert ist, an einer Reihe ausgewählter und für die zu testenden Verbindungen geeigneter Lepidopterenespezies durchgeführt¹⁸¹⁾. Die achiralen Analogen zu Antheraea polyphemus und A. pernyi, einer anderen Saturniidenart, die die gleichen Komponenten als Sexualpheromon benutzt, jedoch in einer anderen Komposition, wurden in der Einzelzelleableitung untersucht¹⁸²⁾.

Bei der EAG-Messung wird über die mit Ableitungselektroden versehenen Antennen lebender männlicher Tiere ein über die Reizquelle geführter Luftstrom von 1 m/s Geschwindigkeit und 1 s Dauer geleitet. Im Verlauf der Versuche wird die Reizquellenbeladung stufenweise in 10er Potenzen von 0,002 µg bis 2000 µg gesteigert. Als Referenz dienen einerseits Luft als Leerwert, andererseits das arteigene Pheromon mit im allgemeinen maximaler Aktivität. Die erhaltenen EAG-Antworten werden verstärkt und über einen Oszillographen und/oder einen Schreiber registriert. Die Amplituden der gemessenen EAG-Signale sind ein Maß für die Zellerregung durch den jeweiligen Pheromonreiz. Die Meßergebnisse werden graphisch in Form von Dosis-Antwort-Kurven dargestellt, in denen die gemessenen EAG-Antworten (in mV) gegen die Reizquellenbeladung (in µg) aufgetragen werden.

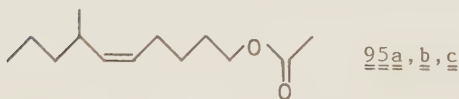
Im folgenden sind diejenigen Lepidopterenpezies in einer Auswahl aufgelistet, die für die elektrophysiologische Austestung der synthetisierten Pheromone und Pheromonanalogen geeignet sind. Dabei ist im Anschluß an den Namen der Spezies jeweils das Pheromon oder die Pheromonkomponente in der im elektrophysiologischen Sprachgebrauch üblichen Abkürzung angegeben.

- *Agrotis segetum* (Noctuidae, Lep.): Z5-10:ac
- *Ostrinia nubilalis* (Pyralidae, Lep.): Z9-14:ac
- *Mamestra brassicae* (Noctuidae, Lep.) Z11-16:ac
- *Antheraea polyphemus* (Saturniidae, Lep.) E6,Z11-16:ac
E6,Z11-16:a1
- *Antheraea pernyi* (Saturniidae, Lep.) E6,Z11-16:a1
E6,Z11-16:ac

Die (Z)-9-ungesättigten Pheromonanaloge (O. nubilalis) konnten bislang nicht vermessen werden, da die zur Verfügung stehenden Tiere (schlechte Zucht) für elektrophysiologische Untersuchungen völlig ungeeignet waren.

3.6.2. Messungen an A. segetum

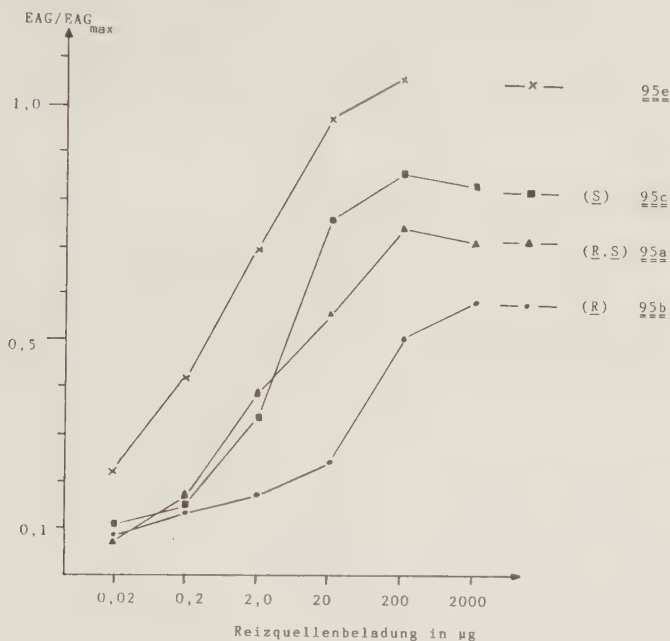
Die Saateule A. segetum benutzt (Z)-5-Decenylacetat 95e als eine Pheromonkomponente, die im EAG eine extrem hohe Aktivität aufweist. Als chirale Analoge zu 95e wurde 7-Methyl-(Z)-5-decenylacetat als Racemat 95a und die beiden optisch aktiven Antipoden 95b und 95c synthetisiert.



a: (R,S)
b: (R)
c: (S)

Abb. 13 zeigt die Dosis-Antwort-Kurve als Mittelwerte, die aus 18 Messungen erhalten wurden.

Abb. 13: EAG-Antwortspektrum von A. segetum



Charakteristisch an allen aus den EAG-Meßergebnissen erhaltenen Antwortspektren ist das gut ausgeprägte Auftreten von typischen EAG-Kennlinienformen für jede Substanz. Ein geringer bis mäßiger Anstieg im unteren Konzentrationsbereich ist gefolgt von einem starken Anstieg im mittleren und einer anschließenden Abflachung durch Sättigung (gelegentlich auch einem Aktivitätsabfall durch Adaption) im oberen Konzentrationsbereich. Es ist ersichtlich, daß die EAG-antwort der methylverzweigten Analogen zwar schwächer ausfällt als die des Originalpheromons, daß aber bei

mittleren bis hohen Reizquellenbeladungen deutlich zwischen den optisch aktiven Antipoden unterschieden wird. Erwartungsgemäß liegt die Aktivität des Racemats zwischen der der reinen Enantiomeren. Im Bereich unter 2 µg Beladung der Reizquelle ist häufig eine stärkere Streuung der Meßwerte zu verzeichnen, wahrscheinlich durch Kontamination und relativ schnelle Abdampfung der Substanz von den niedrig beladenen Proben bedingt.

3.6.3. Messungen an M. brassicae

Bei der Kohleule M. brassicae wurde (Z)-11-Hexadecenylacetat 106 als Sexuallockstoff nachgewiesen. (R,S)-, (R)- und (S)-13-Methyl-(Z)-11-hexadecenylacetat 111a, b, c sind als chirale Analoge zu 106 im EAG vermessen worden.

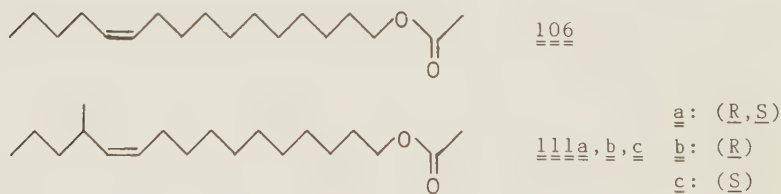
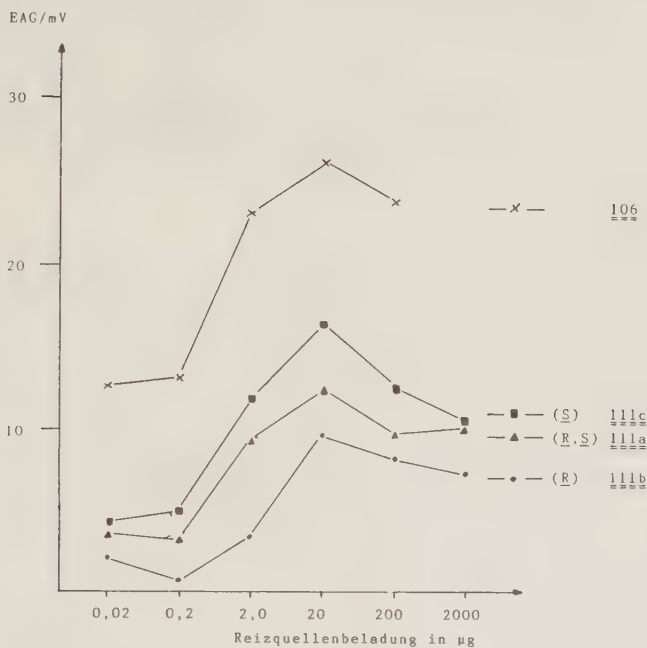


Abb. 14 zeigt das Ergebnis der elektrophysiologischen Aktivitätsbestimmungen.

Dabei ergibt sich im Prinzip das gleiche Bild wie bei A. segetum. Die methylverzweigten Analogen liegen im EAG tiefer als das Originalpheromon, zwischen den Enantiomeren wird unterschieden, wobei wiederum das (S)-Analoge eine höhere Aktivität aufweist als die korrespondierende (R)-Verbindung. Das Racemat liegt in seiner Aktivität zwischen den optisch aktiven Antipoden.

Abb. 14: EAG-Antwortspektrum von M. brassicae



3.6.4. Messungen an A. polyphemus und A. pernyi

A. polyphemus, ein in Amerika weit verbreitetes Nachtpfauenauge, benützt (E)-6, (Z)-11-Hexadecadienylacetat 122c und (E)-6, (Z)-11-Hexadecadienal 123c als Sexualpheromon.

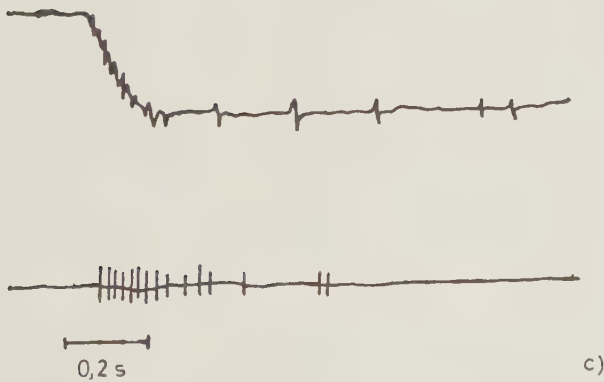
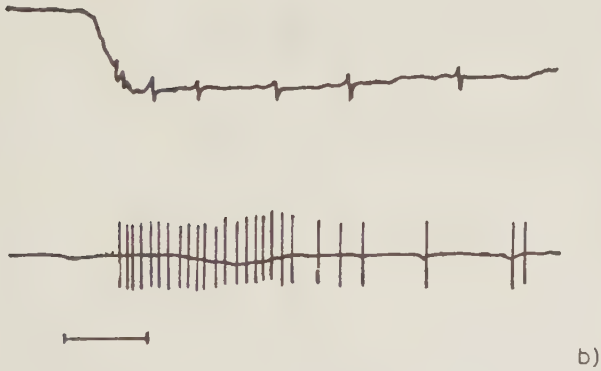
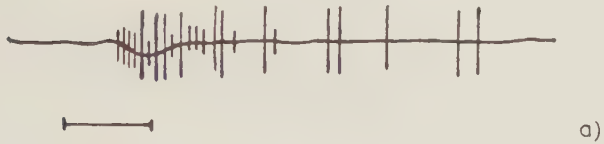


Nun zeigt sich in der Einzelzellenableitung, daß im Sensillum eines männlichen Tieres eine Zelle vorhanden ist, die nur auf das Acetat, und eine zweite, die nur auf den Aldehyd anspricht. Nach der Größe der sogenannten Spikes bezeichnet man erstere als die "große", letztere als die "kleine" Zelle (siehe Abb. 15). Bei der in Asien beheimateten Saturniide A. pernyi ist dies umgekehrt. Da bewirkt der Aldehyd das Auftreten großer Spikes, das Acetat erregt die kleine Zelle.

Für elektrophysiologische Untersuchungen wurde die funktionelle Endgruppe durch Umwandlung in die entsprechenden Formiate, Propionate und Butyrate und durch Verkürzung der Kohlenwasserstoffkette synthetisch variiert. Da diese Verbindungen in der Einzelzellenableitung untersucht werden sollten, wurde davon ausgegangen, daß der hohe (E),(E)-Isomerenanteil keinen wesentlichen Einfluß auf das Ergebnis haben sollte. Die synthetisierten chiralen Analogen wurden auf eine andere Weise dargestellt und waren sterisch hochrein.

Zweck der erstgenannten Variierung war die Simulierung der Aldehydfunktion $-CH=O$ durch die Formiatgruppe $-O-CH=O$, die elektronisch und sterisch ersterer ähnlich ist. In der Einzelzellenableitung wurde untersucht, welche der Zellen (Acetat- oder Aldehydzelle) von den Formiaten 126a, b, c erregt wird. In abb. 16 ist das Ergebnis dieser Untersuchungen dargestellt. Bild e), bzw. f) zeigen, daß es durch gezielten Einbau eines Heteroatoms in eine gegebene Pheromonstruktur tatsächlich gelingt, die Zelle, bzw. den Rezeptor zu "überlisten" und die für den Originallockstoff typischen Nervenimpulse (Spikes) an das Zentralnervensystem weiterzuleiten.

Abb. 15: Nervenimpulse (oben) und zugehöriges Rezeptorpotential (unten) von A. polyphemus; a) Extrakt aus einer weiblichen Drüse, b) Acetatzelle, c) Aldehydzelle



1mV

Das C-14-Formiat 126a ist nichts anderes als ein entsprechender C-16-Aldehyd, dessen CH_2 -Gruppe an C-2 gegen ein Sauerstoffatom substituiert ist (In Formel 123c ist dies durch einen Pfeil markiert).



So antwortet bei A. pernyi die große, bei A. polyphemus dagegen die kleine Zelle auf 126a. Auf das C-15-Formiat 126b scheint das Tier mit "gemischten Gefühlen" zu reagieren, man findet bei beiden Arten sowohl kleine als auch große Spikes (g) und h)). Bei den C-16-Formiaten 126c ist "die Welt wieder in Ordnung", beide Arten erkennen es als Ester (i) und k)). Bemerkenswert an diesem Versuchsergebnis ist die Tatsache, daß beide Arten, die amerikanische und die asiatische, auf diesen Trick hereinfallen.

Das C-16-Propionat 124 und das entsprechende Butyrat 125 erregen bei A. polyphemus die große Zelle, werden also als Ester erkannt. Dabei zeigt sich, daß das Rezeptorpotential langsamer abklingt als beim Originalpheromon. Die Ursache dafür ist bislang nicht geklärt.

	E6, Z11-16:ac	E6, Z11-16:a1	E4, Z9-14:form	E5, Z10-15:form	E6, Z11-16:form
<u>A. pernyi</u>	a) 	c) 	e) 	g) 	i) 
<u>A. polypheumus</u>	b) 	d) 	f) 	h) 	k) 

Abb. 16: Einzelzellenableitungen (schematisch) der C-14-, C-15- und C-16-Formiate 126a, b, c
(e) - k)) bei A. polypheumus und A. pernyi; a) - d) stellen die Spikes des jeweiligen

Originalpheromons dar.

In der Summenableitung (EAG) sind naturgemäß das Acetat 122c und der Aldehyd 123c, die natürlichen Pheromonkomponenten, am aktivsten. Es folgen die C-14-Verbindungen Acetat 122a, Formiat 126a und Aldehyd 123a. Am wenigsten aktiv sind die C-15-Verbindungen.

Die elektrophysiologischen Untersuchungen der chiralen Pheromonanalogen 145a, b, c und 146a, b, c



waren bei der Abfassung des Manuskripts zu dieser Arbeit noch nicht abgeschlossen, es können demnach nur vorläufige Ergebnisse vorgestellt werden.

In Abb. 17 ist der Verlauf des Rezeptorpotentials von A. polyphemus (bei A. Pernyi ist der Kurvenverlauf ähnlich) bei Erregung mit 145a, b, c dargestellt. Überraschend und ungeklärt an diesem Experiment ist die Tatsache, daß das synthetische Racemat 145a in seiner Aktivität über den Enantiomeren liegt. Ein durch Mischen von gleichen Anteilen der (R)- und (S)-Verbindungen 145b + 145c hergestelltes Racemat zeigt die erwartete mittlere Aktivität. Festzuhalten bleibt aber, daß im Falle der chiralen Acetat-analogen der (R)-Antipode eine höhere Aktivität aufweist als das entsprechende (S)-Enantiomer.

Abb. 17: Antwortspektrum von A. polyphemus auf
13me-E6,Z11-16:ac

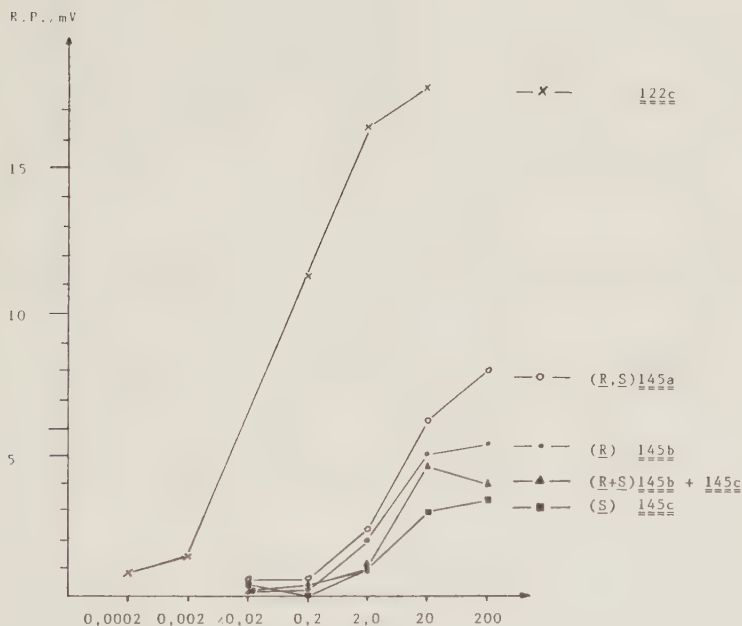
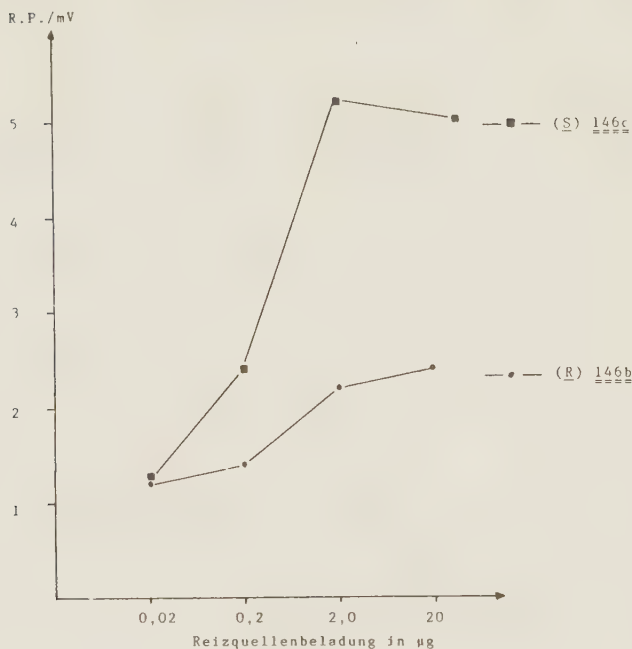


Abb. 18 zeigt das entsprechende Experiment mit den chiralen Aldehydanalogen 146a,b,c. Gezeigt ist eine Antwortkurve von A. polyphemus, die von A. pernyi weist den gleichen Verlauf auf. Bei den Aldehyden nun dreht sich die Aktivität der (R)- und der (S)-Verbindung um, (S) liegt über (R).

Abb. 18: Antwortspektrum von A. polyphemus auf
13me-E6, Z11-16;al



Aus diesen Ergebnissen folgt zwingend der Schluß, daß die beiden Rezeptoren bei A. polyphemus und bei A. pernyi sich nicht nur im Erkennen einer Acetat- oder Aldehydfunktion unterscheiden, sondern daß sie in sich einen unterschiedlichen Aufbau haben müssen. Wiederum ist festzuhalten, daß sowohl A. polyphemus als auch A. pernyi den gleichen Trend zeigen. Die Konsequenzen, die aus diesen Ergebnissen, ebenso wie die aus dem Formiat-Experiment erhaltenen Resultate, bezüglich der Evolution der beiden in völlig getrennten Arealen lebenden Nachtpfauenaugen gezogen werden können, ja müssen, darauf sei an dieser Stelle nur hingewiesen.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1. Vorbemerkungen

Zur Aufnahme der Spektren und der analytischen Untersuchungen standen folgende Geräte zur Verfügung:

IR-Spektren:	Beckman Aculab A1, A3 und A8; die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in cm^{-1} ;
^1H -NMR-Spektren:	JNM-PMX 60 der Fa. Jeol, Tokyo; innerer Standard TMS; δ -Skala; sofern nicht anders angegeben, war das Lösungsmittel Deutero- chloroform (CDCl_3);
^{31}P - und ^{13}C -NMR-Spektren:	Jeol PS 100 der Fa. Jeol, Tokyo; H_3PO_4 als externer, bzw. TMS als innerer Standard; δ -Skala; CDCl_3 ;
Massenspektren:	Varian MAT, Modell CH-4B (EFO- 4B-Quelle) 70eV, Direkteinlaß;
GC-MS:	Modell Finnigan 3200 E mit Finnigan Datasystem 600, 30m SE-30-Glaskapillarsäule;
Gaschromatogramme:	Packard 427, Säule: OV 17 auf Diatoport S, 1,8m; 3mm i.D.; N_2 ; FID; splitlos; Perkin Elmer Sigma 1 mit PE Sigma 1 Analyzer; WCOT SE 54 fused silica; 25m; 0,25mm i.D.;

Perkin Elmer PE 990; SE 30 Glas-
kapillarsäule; 25m; 0,25mm i.D.;
N₂; FID; Split 1:100 (bei den
Geräten mit Kapillarsäulen);

Optische Drehwerte:

Halbschattenpolarimeter nach
F.Lippich der Fa. Schmidt &
Haensch; aus zehn Messungen
wurde der Mittelwert gebildet,
Standardabweichung in Klammern;

Elementaranalysen:

Verbrennungsautomat C-H-N-
Mikronomar der Fa. Heraeus;

Da Substanzen wie Alkyldentriphenylphosphorane, Diboran, bzw. BH₃-THF, BH₃-SMe₂, Organoborane, Lithiumorganyle und Hydrazone sämtlich luft- und hydrolyseempfindlich sind, wurden die Arbeiten mit diesen Verbindungen unter einer Schutzgasatmosphäre von trockenem, nachgereinigtem Stickstoff in acht Stunden bei 130°C ausgeheizten Apparaturen ausgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach allgemein üblichen Verfahren getrocknet, im Stickstoffstrom destilliert und unter Inertgas aufbewahrt.

Viele der synthetisierten Substanzen wurden aufgrund geringer Mengen durch Kurzwegdestillation im rotierenden Kugelrohr gereinigt. Die angegebenen Siedepunkte bezeichnen dann die Luftbadtemperatur und sind durch den Zusatz (K) gekennzeichnet.

Die angegebenen Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

4.2. Synthese von (R)- und (S)-2-Methylpentan-1-ol 77b
und 77c via enantioselektive Methylierung von RAMP-
und SAMP-Hydrazonen (Weg A)

4.2.1. Darstellung der chiralen Hydrazine RAMP und SAMP

(-)-(R)- und (+)-(S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin (Prolinol)

In einen 4l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler (Kühlwendel aus Stahl!) und KPG-Rührer gibt man 2,5l absolutes THF, 55,3g (1,50mol) Lithiumaluminiumhydrid und erwärmt die Suspension kurz zum Sieden. Der Heizpilz wird entfernt, und unter Rühren innerhalb einer Stunde in lg-Portionen 115,1g (1,00mol) feingepulvertes (R)-, bzw. (S)-Prolin 57 so zugegeben, daß die Mischung aufgrund der Reaktionswärme unter Rückfluß kocht. Die graue Suspension wird noch vier Stunden gekocht, kurz abgekühlt und dann über einen Tropftrichter mit 60g einer 10%igen KOH-Lösung so schnell versetzt, daß die Reaktionsmischung wieder zum Sieden kommt. Die Hydrolyse wird durch Zugabe von Wasser (ca. 70ml) innerhalb von 30 Minuten vervollständigt (farbloser Niederschlag). Es wird weitere 15 Minuten unter Rückfluß gekocht, der Niederschlag heiß abgesaugt, mit 250ml THF gewaschen und erneut in den Reaktionskolben überführt. Zweimaliges Auskochen des Hydroxidniederschlags mit je einem Liter THF (8, bzw. 3 Stunden), Vereinigen der Filtrate und Entfernen des THF im Rotationsverdampfer ergibt 140g hellgelbes, viskoses Rohprolinol. Entgegen der Vorschrift in Lit.108) wurde das Rohprodukt nicht in Methylenchlorid aufgenommen und getrocknet, da dieser Vorgang mit erheblichen Ausbeuteverlusten verbunden war, sondern gleich destilliert. Noch vorhandenes Wasser aus der hydrolytischen Aufarbeitung wurde als Vorlauf abgetrennt.

(-)-(R)-Prolinol: Ausbeute: 83,8g (82%); $[\alpha]_D^{20} = -22,2^\circ$
($\pm 1^\circ$; c = 5,42 in Benzol); $[\alpha]_D^{20} = -3,8$ ($\pm 0,1^\circ$; rein)

(+)-(S)-Prolinol: Ausbeute: 84,2g (83%); $[\alpha]_D^{20} = +31.0^\circ$
($\pm 1^\circ$; c = 1,05 in Benzol); $[\alpha]_D^{20} = +3,7^\circ$ ($\pm 1^\circ$; rein);
($[\alpha]_D^{20} = +3,76^\circ$; rein; Lit.¹⁰⁸⁾)

(+)-(R)- und (-)-(S)-2-Hydroximethyl-1-nitrosopyrrolidin 55:

83,8g (0,83mol) (R)-Prolinol, bzw. 84,2g (0,84mol) (S)-Prolinol werden jeweils in 0,5l trockenem THF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 160ml (ca. 1,8mol) 85%iger Ethylnitritlösung in Ethanol versetzt. Es wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und bei verschlossenem Reaktionskolben unter Lichtausschluß einen Tag gerührt (DC-Kontrolle). Ethanol und THF werden am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende rohe Nitrosamin wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Um den Kontakt mit dieser cancerogenen Substanz zu vermeiden, wird auf Destillation, Bestimmung des Drehwertes und die Anfertigung von IR- und NMR-Spektren verzichtet.

(+)-(R)- und (-)-(S)-2-Methoximethyl-1-nitrosopyrrolidin 56:

Jeweils 108,0g (0,83mol) des vorhergehenden (R)-, bzw. (S)-Rohproduktes werden unter Schutzgas in 1,3l absol. THF mit 208,0g (1,5mol) Methyljodid versetzt, und die Mischung auf -50°C abgekühlt. Nun werden unter Rühren im Schutzgasstrom durch einen Pulvertrichter 30,0g (1,25mol) Natriumhydrid schnell zugegeben. Man läßt die Reaktionsmischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf Raumtemperatur kommen, wobei die Hauptreaktion zwischen -10°C und 0°C einsetzt (H_2 -Entwicklung). Es wird noch eine halbe Stunde gerührt und dann durch langsames Zutropfen von 50ml Wasser hydrolysiert. Aufarbeitung mit Methylenchlorid/Wasser, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Einengen im Rotationsverdampfer ergibt 118,0g (98%) braunes Rohöl.

Aus den o.g. Gründen unterbleibt auch in diesem Fall destillative Reinigung und Aufnahme von Spektren.

(+)-(R)- und (-)-(S)-1-Amino-2-(methoximethyl)pyrrolidin RAMP und SAMP 58:

Jeweils eine Lösung von 118,0g (0,82mol) des Rohprodukts von (R)-, bzw. (S)-56 in 0,5l absoluten THF wird innerhalb von zweieinhalb Stunden zu einer siedenden Suspension von 63,2g (1,66mol) Lithiumaluminiumhydrid in 2,5l THF getropft. Das Nitrosamin reagiert hierbei sofort ab. Es wird kurz abgekühlt, mit 60g 10%iger KOH-Lösung gefolgt von 90ml Wasser hydrolysiert und, wie für die Reduktion von Prolin zu Prolinol beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch fraktionierende Destillation gereinigt. Nach einem kurzen Vorlauf (ca. 1,5 bis 2,5g) geht die Hauptfraktion als farbloses Öl über.

(+)-(R)-1-Amino-2-(methoximethyl)pyrrolidin (RAMP):

Ausbeute: 77,5g (73%); Sdp.: 70 - 90°C/16 Torr;

$[\alpha]_D^{20} = +47,5^\circ (\pm 1,2^\circ; c = 5,23 \text{ in Benzol})$.

(-)-(S)-1-Amino-2-(methoximethyl)pyrrolidin (SAMP):

Ausbeute: 78,0g (71%); Sdp.: 70 - 92°C/16 Torr;

$[\alpha]_D^{20} = -48,0^\circ (\pm 1,1^\circ; c = 5,00 \text{ in Benzol})$; (Lit¹⁰⁸):

$\alpha_D^{20} = -71^\circ \text{ bis } -73,5^\circ (\text{rein}); [\alpha]_D^{20} = -50^\circ (c = 1 \text{ in Benzol})$.

4.2.2. Darstellung der RAMP/SAMP-Hydrazone des Valeraldehyds 82b und 82c

Zu einem Äquivalent (+)-(R)-, bzw. (-)-(S)-1-Amino-2-(methoximethyl)pyrrolidin (RAMP, bzw. SAMP) 58 werden unter Rühren bei 0°C tropfenweise 1,25 Äquivalente frisch destillierter Valeraldehyd zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Die Hydrazone werden vom entstandenen Reaktionswasser durch

Schütteln mit Methylenchlorid/Wasser (4:1) im Scheidetrichter und Trennen der Phasen abgetrennt. Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Einengen im Rotationsverdampfer liefert die Produkte in praktisch quantitativer Ausbeute. Die Kurzwegdestillation führt zu hellgelben Ölen, die im Kühlschrank aufbewahrt werden.

(+)-(R)-2-Methoximethyl-1-[(E)-pentylidenamino]pyrrolidin 78b:

aus 18,0g (0,14mol) RAMP und 15,0g (0,175mol) Valeraldehyd; Ausbeute: 27,1g (98%); Sdp.: 75 - 77°C/0,2 Torr; $[\alpha]_D^{20} = +136,0^\circ$ ($\pm 2,3^\circ$; $c = 1,5$ in Benzol).

(-)-(S)-2-Methoximethyl-1-[(E)-pentylidenamino]pyrrolidin 78c:

aus 26,2g (0,2mol) SAMP und 22,0g (0,25mol) Valeraldehyd; Ausbeute: 36,9g (96%); Sdp.: 74 - 77°C/0,2 Torr; $[\alpha]_D^{20} = -130^\circ$ ($\pm 2,4^\circ$; $c = 2,3$ in Benzol); (lit.¹⁰⁸): $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ ($c = 4,1$ in Benzol); $\alpha_D^{20} = 118,3^\circ$ (rein)).

4.2.3. Metallierung der RAMP/SAMP-Hydrazone 78b und 78c mit Lithiumdiisopropylamid (LDA)

In einem Kolben mit Stickstoffansatz legt man unter Inertgas 1,05 Äquivalente Diisopropylamin und THF (10ml/10mmol Hydrazon) vor. Nach Abkühlen auf 0°C läßt man unter Rühren die äquivalente Menge 1,6m-n-Butyllithium in n-Hexan zutropfen und rührt noch 15 Minuten weiter. Zu der so hergestellten LDA-Lösung gibt man tropfenweise ein Äquivalent RAMP-, bzw. SAMP-Hydrazon, wobei sich die Lösung sofort gelb färbt und nach 10 bis 15 Minuten die lithiierte Verbindung als gelber Feststoff ausfällt. Zur Vervollständigung der Lithiierung wird über Nacht bei 0°C gerührt.

4.2.4. Methylierung der metallierten RAMP/SAMP-Hydrazone zu den Produkthydrazonen 79b und 79c

Nach beendeter Metallierung wird die Reaktionsmischung auf -98°C abgekühlt (n-Pentan, flüssiger Stickstoff), und 1,05 Äquivalente Methyljodid werden unter starkem Rühren zugetropft. Man läßt die Reaktionsmischung drei Stunden bei -95°C rühren und dann auf Raumtemperatur kommen. Der Kolbeninhalt wird in Ether/Wasser (2 : 1) geschüttet. Nach Schütteln und Trennen der Phasen im Scheidetrichter wird die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer liefert die rohen Hydrazone 79b und 79c als schmutziggelbe Öle, welche durch Kurzwegdestillation gereinigt werden.

(2R)-2-Methoximethyl-1-(2-methylpentylidenamino)pyrrolidin 79b:

aus 2,0 g (10 mmol) 78b und 0,75 ml (12 mmol) Methyljodid;
Ausbeute: 1,6 g (77 %); Sdp.: $70 - 80^{\circ}\text{C}/i$ Torr (K);
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +118^{\circ}$ ($\pm 2,5^{\circ}$; $c = 2,62$ in Benzol).

(2S)-2-Methoximethyl-1-(2-methylpentylidenamino)pyrrolidin 79c:

aus 2,0 g (10 mmol) 78c und 0,75 ml (12 mmol) Methyljodid;
Ausbeute: 1,5 g (77 %); Sdp.: $70 - 80^{\circ}\text{C}/1$ Torr (K);
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -124^{\circ}$ ($\pm 2,5^{\circ}$; $c = 1,1$ in Benzol); [Lit.¹⁰⁸]: $\alpha_{\text{D}}^{20} = -107^{\circ}$ (rein); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -124^{\circ}$ ($c = 1$ in Benzol)]

4.2.5. Ozonolyse der Produkthydrazone 79b und 79c

In eine Lösung von 1 mmol Hydrazon 79b, bzw. 79c in 3 ml Methylenchlorid wird bei -78°C solange Ozon eingeleitet,

bis sich eine grüne Mischfarbe (gelbes Nitrosamin 56 und blaues Ozon) zeigt. Überschüssiges Ozon wird durch Einleiten von Stickstoff aus der Reaktionslösung verblasen. Soll die optisch aktive Carbonylverbindung isoliert werden, läßt man auf Raumtemperatur erwärmen, destilliert das Methylenchlorid ab (keinen Rotationsverdampfer benutzen, der Aldehyd ist sehr flüchtig!) und trennt das Produkt durch Kurzwegdestillation vom Nitrosamin ab (Vorlage am besten mit Trockeneis kühlen).

4.2.6. Reduktion der chiralen 2-Methylvaleraldehyde mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$

Die nach 4.2.5. erhaltenen Lösungen läßt man nicht auf Raumtemperatur erwärmen, sondern versetzt sie tropfenweise mit einem zehnfachen Überschuß an $2\text{m-BH}_3 \cdot \text{THF}$, wobei gut gerührt wird. Man beläßt das Reaktionsgemisch noch vier Stunden bei -78°C und taut auf Raumtemperatur auf. Zur Aufarbeitung wird vorsichtig 1n-HCl zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr stattfindet. Ausschütteln mit Ether/Wasser, Trocknen der organischen Phase über K_2CO_3 und Vertreiben des Ethers am Rotationsverdampfer ergibt den rohen Alkohol, der durch Kugelrohrdestillation gereinigt wird.

(-)-(R)-2-Methylpentan-1-ol 81b:

aus 1,5 g (7,1 mmol) 79c und 35 ml (70 mmol) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$;

Ausbeute: 240 mg (34 %); Sdp.: $60 - 70^\circ\text{C}/18 \text{ Torr (K)}$;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,1^\circ (\pm 0,8^\circ; c = 3,00 \text{ in Ethanol})$;

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}$ (102,2) ber. C: 70,53 H: 13,81

gef. C: 70,35 H: 13,90

(+)-(S)-2-Methylpentan-1-ol 81c:

aus 1,6 g (7,5 mmol) 79b und 40 ml (80 mmol) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$;

Ausbeute: 248 mg (32 %); Sdp.: $60 - 70^\circ\text{C}/18 \text{ Torr (K)}$;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10,4^\circ (\pm 0,8^\circ; c = 3,10 \text{ in Ethanol})$;

gef. C: 70,40 H: 13,88

Spektroskopische Daten der Verbindungen 81b und 81c
(identisch):

IR: 3320 (OH); 2980, 2960, 2930 (C-H); 1460 (CH₂); 1380
(-CH₃); 1040 (C-O);

¹H-NMR: 0,66 - 2,0 (11 aliph. H); 3,5 (m; CH₂-OH); 2,73
(-OH);

MS: m/e = 102 (3%; M⁺); 84 (80%; M - 18); 70 (100%);

4.3. Synthese von (R)- und (S)-2-Methylpentan-1-ol 81b und 81c über die Racematspaltung diastereomerer Säureamide durch Mitteldruckflüssigchromatographie

4.3.1. Darstellung von (R,S)-2-Methylvaleriansäurechlorid 83a

92,0 g (0,79 mol) (R,S)-2-Methylvaleriansäure werden mit
42,9 g (0,31 mol) Phosphortrichlorid gemischt und unter
Feuchtigkeitsausschluß über Nacht stehen gelassen. Das
entstandene Säurechlorid wird von der Phosphorigen Säure
abdekantiert und destilliert. Der Vorlauf bis zum Er-
reichen der Temperaturkonstanz wird verworfen.

Ausbeute: 78,0 g (73%); Sdp.: 139°C (Lit.¹⁷²): 140 - 144°C).

4.3.2. Darstellung der diastereomeren Phenylglycinolamide 85b und 85c der 2-Methylvaleriansäure

41,2 g (0,32 mol) Säurechlorid 83a, gelöst in einem Liter
abs. THF, wird unter Eiskühlung zu einer Lösung aus 53,2 g
(0,31 mol) Phenylglycinolhydrochlorid¹⁷³) und 81,0 g (0,8 mol)
Triethylamin in 0,5 l THF getropft. Nach vollständiger Zu-
gabe des Säurechlorids läßt man die Reaktionsmischung auf
Raumtemperatur kommen und rührt noch fünf Stunden. Das
Lösungsmittel wird auf etwa die Hälfte eingeeengt, und der

Rückstand zwischen 1 l Methylenchlorid und 1 l 1n-HCl verteilt. Die salzsaure wässrige Phase wird dreimal mit je 800 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 800 ml 1n-NaOH und anschließend mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Für die präparative Chromatographie wird das rohe Amid zur Entfernung von Spuren farbiger Verunreinigungen über eine Kieselgelsäule ($15 \times 3,7$ cm) filtriert. Dazu wird es in Methylenchlorid kalt gelöst und auf das sich in einer Chromatographiesäule befindliche Kieselgel aufgetragen. Nach Einsickern wird mit Methylenchlorid/Essigester (99 : 1) so lange eluiert, bis im DC keine Amidflecke mehr zu sehen sind (ca. 2 l). Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand am Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 67,0 g (90 %).

4.3.3. Trennung der Phenylglycinolamide 85b und 85c durch Mitteldruckflüssigchromatographie (MPLC)

Die nach 4.3.2. erhaltenen Verbindungen 85b und 85c werden kalt in Methylenchlorid (ca. 200 ml) gelöst und in Portionen zu 10 ml an einer Säule Typ C mit Petrolether/Essigester 3 : 7 chromatographiert. Durchfluß 80 ml/min; RI-Detektor. Insgesamt wurden 112,0 g (0,48 mol) aufgetragen (aus zwei Ansätzen nach 4.3.2.):

N-[(R)-2-Hydroxi-1-Phenylethyl]-(R)-2-methylvaleramid 85b:
man erhielt 54,1 g (0,23 mol); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -109,7^\circ$ ($\pm 1,1^\circ$; $c = 2,6$ in Ethanol); [Lit¹⁷²): $\{\alpha\}_{\text{D}}^{20} = -109,96$ ($c = 1,95$ in Ethanol)].

N-[(R)-2-Hydroxi-1-phenylethyl]-(S)-2-methylvaleramid 85c:
man erhielt 49,9 g (0,21 mol); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -73,0^\circ$ ($\pm 1,0^\circ$; $c = 2,13$ in Ethanol); [Lit¹⁷²): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72,62$ ($c = 1,77$ in Ethanol)].

4.3.4. Saure Hydrolyse der Amide 85b und 85c

0,2 mol des betreffenden Säureamids werden in 200 ml Dioxan und 200 ml 3n-H₂SO₄ acht Stunden unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und schüttelt mit 0,5 l Methylenchlorid aus. Zur Entfernung des Dioxans wird die organische Phase fünfmal mit je 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird destilliert.

(-)-(R)-2-Methylvalerinsäure 82b:

aus 51,2 g (0,22 mol) 85b; Ausbeute: 22,1 g (86 %); Sdp.: 87 - 92°C/16 Torr (K); $[\alpha]_D^{20} = -18,7^\circ$ ($\pm 1,0^\circ$; rein; $d^{20}_D = 0,922$). [Lit.¹⁷²): Sdp.: 145 - 150°C/220 Torr (K); $[\alpha]_D^{25} = -18,80^\circ$ (rein; $d^{25}_D = 0,920$)].

(+)-(S)-2-Methylvaleriansäure 82c:

aus 48,7 g (0,21 mol) 85c; Ausbeute: 20,1 g (82 %); Sdp.: 90 - 95°C/18 Torr (K); $[\alpha]_D^{20} = +18,6^\circ$ ($\pm 1,0^\circ$; rein; $d^{20}_D = 0,922$). [Lit.¹⁷²): Sdp.: 148 - 149°C/212 Torr (K); $[\alpha]_D^{16} = +18,35^\circ$ (rein; $d^{16}_D = 0,927$)].

4.3.5. Reduktion der chiralen 2-Methylvaleriansäuren mit BH₃·SMe₂

In einen Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Innenthermometer gibt man 0,2 mol Säure in 200 ml trockenem THF und tropft unter Eiskühlung und gutem Rühren 20 ml (0,25 mol) Boran-dimethylsulfid-Komplex in in 150 ml THF so zu, daß die Innentemperatur nicht über 20°C steigt. Wenn die Zugabe der Boranlösung beendet ist, entfernt man das Kältebad und läßt auf Raumtemperatur kommen. Sollte sich dabei die Lösung zu stark erwärmen, wird erneut gekühlt. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung wieder auf 0°C gebracht und langsam mit soviel verdünnter Salzsäure hydrolysiert bis keine Gas-

entwicklung mehr sichtbar ist. Die Reaktionsmischung wird ausgeethert, über Pottasche getrocknet und destilliert.

(R,S)-2-Methylpentan-1-ol 81a:

aus 53,7 g (0,53 mol) (R,S)-2-Methylvaleriansäure 82a und 63 ml (0,66 mol) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$; Ausbeute: 48,7 g (90 %);

Sdp.: 49 - 50°C/16 Torr;

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}$	(102,2)	ber. C: 70,53	H: 13,81
		gef. C: 70,50	H: 13,88

(+)-(R)-2-Methylpentan-1-ol 81b:

aus 19,5 g (0,17 mol) (-)-(R)-2-Methylvaleriansäure 82b und 20,2 ml (0,21 mol) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$; Ausbeute: 14,2 g (82 %);

Sdp.: 50 - 55°C/18 Torr (K); $[\alpha]_D^{20} = +12,1^\circ (\pm 0,5^\circ; c = 3,04 \text{ in Ethanol})$; gef. C: 70,49 H: 13,90

(-)-(S)-2-Methylpentan-1-ol 81c:

aus 24,0 g (0,21 mol) (+)-(S)-2-Methylvaleriansäure 82c und 24,9 ml (0,26 mol) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$; Ausbeute: 18,4 g (86 %);

Sdp.: 49 - 55°C/18 Torr (K); $[\alpha]_D^{20} = -12,4^\circ (\pm 0,5^\circ; c = 3,27 \text{ in Ethanol})$; gef. C: 70,41 H: 13,72

Die spektroskopischen Daten der nach 4.3.5. dargestellten Verbindungen sind mit denen nach 4.2.6. identisch.

4.4. Bromierung von Alkoholen mit Triphenylphosphit und Brom¹⁴⁰⁾

Ein Äquivalent des zu bromierenden Alkohols wird mit 1,05 Äquivalenten Triphenylphosphit gemischt und unter gutem Rühren bei 0°C die äquivalente Menge Brom zugetropft. Ist die Bromzugabe beendet, läßt man auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere zwei Stunden. Das gebildete Bromid wird direkt aus der Reaktionsmischung abdestilliert und ist für die meisten präparativen Zwecke rein genug. Für die Analysenreinheit wird mit verdünnter kalter Sodalösung gewaschen, getrocknet und nochmals destilliert.

(R,S)-1-Brom-2-methylpentan 88a:

aus 10,2 g (0,1 mol) (R,S)-2-Methylpentan-1-ol 81a;

Ausbeute: 14,5 g (88 %); Sdp.: 41°C/17 Torr;

$C_6H_{13}Br$ (165,1) ber. C: 43,66 H: 7,94

gef. C: 43,59 H: 8,01

(-)-(R)-1-Brom-2-methylpentan 88b:

aus 13,5 g (0,13 mol) (+)-(R)-2-Methylpentan-1-ol 81b;

Ausbeute: 17,5 g (80 %); Sdp.: 40 - 55°C/18 Torr (K);

$[\alpha]_D^{20} = -2,2^\circ$ ($\pm 0,3^\circ$; c = 7,8 in Ethanol);

$C_6H_{13}Br$ (165,1) gef. C: 43,58 H: 7,88

(+)-(S)-1-Brom-2-methylpentan 88c:

aus 10,5 g (0,10 mol) (-)-(S)-2-Methylpentan-1-ol 81c;

Ausbeute: 13,8 g (84 %); Sdp.: 40 - 55°C/18 Torr (K);

$[\alpha]_D^{20} = +2,4^\circ$ ($\pm 0,3^\circ$; c = 5,9 in Ethanol);

$C_6H_{13}Br$ (165,1) gef. C: 43,94 H: 7,88

Spektroskopische Daten der Verbindungen 88a, b, c
(identisch):

IR: 2940, 2920, 2860 (C-H); 1460 (CH_2); 640 (C-Br);

1H -NMR: 0,66 - 2,0 (11 aliph. H); 3,37 (d, J = 6 Hz, 2 H,

CH_2 -Br);

MS: m/e = 164/166 (1:1) (5 %, M^+); 121/123 (60 %, M - C_3H_7);

85 (100 %, M - Br);

1-Brom-4-methylpentan 88d³¹⁾:

aus 10,6 g (0,10 mol) 4-Methylpentan-1-ol; Ausbeute: 14,5 g
(88 %); Sdp.: 42 - 43°C/18 Torr;

4.5. Darstellung von Phosphoniumsalzen

Methode A: 1,1 Äquivalent Alkylhalogenid wird in DMF mit 1 Äquivalent Triphenylphosphan drei Stunden am Rückfluß erhitzt. Das so erhaltene quartäre Phosphoniumsalz wird nach Abziehen des Lösemittels am Rotationsverdampfer in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Ether ausgefällt. Zur Entfernung von Triphenylphosphan wird das Salz 30 Minuten mit Benzol ausgekocht. Man läßt abkühlen, filtriert und kristallisiert schließlich aus Methylenchlorid/Ether um. Das fein pulverisierte Phosphoniumsalz prüft man mit der Tüpfelprobe¹⁷⁴⁾ auf Abwesenheit von Triphenylphosphan, und trocknet es mehrere Stunden im Hochvakuum über Phosphorpentoxid.

Methode B: 1,1 Äquivalent Alkylhalogenid wird mit einem Äquivalent Triphenylphosphan gemischt und 24 Stunden bei einer Temperatur gehalten, die 5°C unter dem Siedepunkt des Halogenalkyls liegt. Die glasartige quartäre Phosphorverbindung wird in Methylenchlorid gelöst und mit Ether ausgefällt. Man läßt absitzen, dekantiert und kocht den Rückstand eine halbe Stunde mit Benzol aus. Man nimmt erneut in Methylenchlorid auf und trägt diese Lösung tropfenweise (!) in die zehnfache Volumenmenge Ether unter sehr gutem Rühren ein. Nach dem Dekantieren führt man die Tüpfelprobe durch¹⁷⁴⁾ und trocknet kurz im Wasserstrahlvakuum. Die zähe, klebrige Masse wird mit einem großen Überschuß THF aufgekocht, heiß filtriert, und das Filtrat eingeengt. Schließlich trocknet man mehrere Stunden am Hochvakuum über Phosphorpentoxid.

Pentyltriphenylphosphoniumbromid 92a:

aus 83,1 g (0,55 mol) Pentylbromid und 131,1 g (0,50 mol) Triphenylphosphan nach Methode A; Ausbeute: 198,4 g (96 %); Smp.: 163 - 164°C (Lit.³⁵⁾ 163°C);

Hexyltriphenylphosphoniumbromid 92b:

aus 90,7 g (0,55 mol) Hexylbromid und 131,1 g (0,50 mol) Triphenylphosphan nach Methode A; Ausbeute: 201,8 g (94 %); Smp.: 197 – 199°C (Lit.¹⁷⁵) 198 – 200°C).

(R,S)-2-Methylpentyltriphenylphosphoniumbromid 76a:

aus 33,0 g (0,20 mol) 88a und 47,6 g (0,18 mol) Triphenylphosphan nach Methode B; Ausbeute: 50,1 g (65%); glasartige Masse; zerfließt an der Luft

$C_{24}H_{28}BrP$ (427,4) ber. C: 67,45 H: 6,60
gef. C: 67,55 H: 6,39

(-)-(R)-2-Methylpentyltriphenylphosphoniumbromid 76b:

aus 13,5 g (82 mmol) 88b und 21,0 g (80 mmol) Triphenylphosphan nach Methode B; Ausbeute: 21,2 g (62%); glasartige Masse; hygroskopisch; $[\alpha]_D^{20} = -4,2^\circ (\pm 1,0^\circ; c = 3,44 \text{ in } CHCl_3)$;

$C_{24}H_{28}BrP$ (427,4) gef. C: 67,59 H: 6,43

(+)-(S)-2-Methylpentyltriphenylphosphoniumbromid 76c:

aus 17,0 g (0,103 mol) 88c und 26,2 g (0,100 mol) Triphenylphosphan nach Methode B; Ausbeute: 25,6 g (62 %); glasartige Masse; hygroskopisch; $[\alpha]_D^{20} = +4,0^\circ (\pm 1,0^\circ; c = 4,12 \text{ in } CHCl_3)$;

Spektroskopische Daten der Verbindungen 76a, b, c (identisch):

IR: 3060 (arom. C-H); 2960, 2920, 2870 (aliph. C-H);

1590 ($C=C_{\text{arom.}}$); 1440, 1110, 1000, 725 ($P-C_{\text{arom.}}$);

1H -NMR: 0,7 – 2,15 (11 aliph. H); 3,66 – 4,0 (m, 2 H, CH_2-P);

7,7 (m, 15 arom. H);

^{31}P -NMR: 23,031;

4-Methylpentyltriphenylphosphoniumbromid 76d:

aus 14,5 g (88 mmol) 88d und 20,9 g (80 mmol) Triphenylphosphan nach Methode A; Ausbeute: 33,9 g (90 %);

Smp.: 231 – 232°C (Lit.³¹) 230 – 231°C);

4.6. Darstellung von (Z)-Alkenen durch stereoselektive Wittig-Reaktion mit NaHMDS als Base

Methode A: Zu einer Lösung von 3,7 g (20 mmol) NaHMDS¹⁷³⁾ in THF gibt man unter Stickstoffschutz und Feuchtigkeitsausschluß 20 mmol des betreffenden Phosphoniumsalzes, rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur und kocht dann eine Stunde unter Rückfluß. Das Lösemittel zieht man zusammen mit dem gebildeten Hexamethyldisilazan im Wasserstrahlvakuum ab (Badtemperatur 30 - 40°C). Der Rückstand wird erneut in THF aufgenommen und in einer Umkehrfritte unter Stickstoff von den ausgefallenen Salzen abfiltriert. Die reine rot-orange Ylidlösung wird in einem Trockeneis-Methanol-Bad auf -78°C abgekühlt und die äquimolare Menge Aldehyd in THF zugetropft. Man rührt noch eine Stunde im Kältebad, taut dann das Reaktionsgemisch rasch auf und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel abgezogen, der Rückstand mit n-Hexan digeriert und von Triphenylphosphanoxid abfiltriert. Weiteres Phosphanoxid wird bei -20°C ausgefroren. Nach Filtration schüttelt man das Filtrat mit NaHSO₃-Lösung, neutralisiert mit verdünnter NaHCO₃-Lösung, wäscht mit Wasser und trocknet über MgSO₄. Nach dem Abziehen des Hexans wird der Rückstand destilliert und gegebenenfalls chromatographisch weiter gereinigt.

Methode B: Zu einer Lösung von 3,7 g (20 mmol) NaHMDS in trockenem Ether gibt man 21 mmol des betreffenden Phosphoniumsalzes und rührt die Suspension fünf Stunden bei Raumtemperatur. Nachdem die Mischung auf -78°C gebracht worden ist, gibt man tropfenweise 20 mmol Acetoxialdehyd in Ether zu. Man rührt noch eine Stunde im Kältebad und taut rasch auf. Rühren über Nacht vervollständigt die Reaktion. Zur Aufarbeitung gießt man den Kolbeninhalt auf Wasser/Ether (1:1), scheidet die Phasen und fällt

mit n-Hexan den größten Teil Triphenylphosphanoxid aus. Nach Filtration friert man den Rest bei -20°C aus. Die Hexanlösung wird über eine kurze Kieselgelsäule gegeben, Das Solvens vertrieben und der Rückstand mitteldruck-flüssigchromatographisch gereinigt. Eluens: Petrolether/Essigester 98:2; Durchfluß: 80 ml/min (auf einer Säule Typ C); RI-Detektor.

4.7. Selektive Hydroborierung endständiger Doppelbindungen mit 9-Borabicyclo [3.3.1] nonan¹⁷⁶⁾¹⁷⁷⁾

Zu 1,05 Äquivalenten des entsprechenden 1-Alkens in THF wird bei 0°C unter Stickstoffschutz ein Äquivalent an 9-Borabicyclo [3.3.1.] nonan (9-BBN), gelöst in THF, langsam zugetropft. Man rührt eine Stunde bei 0°C und läßt das Gemisch auf Raumtemperatur kommen. Nach erneuter Abkühlung auf 0°C tropft man vorsichtig ein Gemisch aus 3n-NaOH und Perhydrol zu. Nach Abziehen des Lösemittels wird der Rückstand ausgeethert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird durch fraktionierende Destillation und/oder durch Chromatographie gereinigt.

4.8. Veresterung von Alkoholen mit Säurechloriden in Pyridin¹⁷⁸⁾

10 mmol Alkohol werden in 50 ml trockenen Pyridin gelöst und auf 0°C abgekühlt. Unter gutem Rühren tropft man langsam 11 mmol frisch destilliertes Säurechlorid zu. Es fällt ein Niederschlag aus, und die Reaktionsmischung färbt sich allmählich rotbraun. Man rührt noch zwei Stunden im Kältebad, anschließend über Nacht bei Raum-

temperatur. Man gießt den Kolbeninhalt auf Eis und ethert die wässrige Phase dreimal aus. Die organische Phase wird dreimal mit verdünnter kalter Salzsäure, dann mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird fraktioniert.

4.9. Darstellung von Aldehyden

4.9.1. durch Oxidation primärer Alkohole mit Pyridiniumchlorochromat¹⁵⁵⁾

0,32 g (1,5 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) werden in 2 ml trockenem Methylenchlorid suspendiert. 1 mmol Alkohol, gelöst in 1 ml Methylenchlorid, wird bei Raumtemperatur rasch zugegeben. Nach ein bis zwei Stunden ist die Oxidation beendet. Unter sehr gutem Rühren wird die dunkelbraune Reaktionsmischung auf das fünffache Volumen Ether gegossen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Die Solvenzien werden am Rotationsverdampfer vertrieben, und der Aldehyd durch Destillation gereinigt.

4.9.2. durch Ozonolyse ungesättigter Ester³⁾

100 mmol ungesättigter Ester werden in 100 ml absoluten Methylenchlorid gelöst. Bei -78°C wird solange Ozon eingeleitet, bis das Auftreten einer blauen Farbe das Ende der Reaktion anzeigt. Durch Spülen mit Stickstoff wird überschüssiges Ozon vertrieben, und das entstandene Ozonid durch Zutropfen von 28,9 g (110 mmol) Triphenylphosphan in 50 ml Methylenchlorid reduktiv gespalten. Nach dem Auftauen rührt man über Nacht bei Raumtemperatur. Das Lösemittel wird abgezogen, der Rückstand mehrere Male mit n-Hexan digeriert, filtriert, und das restliche Tri-

phenylphosphanoxid durch Ausfrieren bei -20°C und Filtration beseitigt. Man zieht das Hexan am Rotationsverdampfer ab und reinigt den Rückstand durch Destillation und/oder Säulenchromatographie.

4.10. Darstellung von Acetalen

4.10.1. Diethylacetale mit Ameisensäuretriethylorthoester¹⁷⁹⁾

1 Äquivalent Aldehyd wird in einem Äquivalent wasserfreien Ethanol gelöst und mit 1,1 Äquivalenten Ameisensäuretriethylorthoesters unter Zusatz einer katalytischen Menge Ammoniumnitrats, wahlweise p-Toluolsulfonsäure, versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann neutralisiert man mit verdünnter Sodalösung, trocknet über Pottasche und destilliert das Rohprodukt über eine 20cm-Vigreux-Kolonne.

4.10.2. Tetrahydropyranyl (THP)-Ether aus Alkoholen und 3,4-Dihydro-2H-pyran

Der zu schützende Alkohol wird mit 3,4-Dihydro-2H-pyran (10 % Überschuß) und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure versetzt. Bei größeren Ansätzen löst man die Reaktanden besser in Ether oder THF und kühlt in einem Eisbad. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man festes Kaliumcarbonat zu, filtriert und wäscht das Filtrat dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird über Pottasche getrocknet, eingeengt, und der THP-Ether über festem K_2CO_3 destilliert.

4.11. Synthese von (Z)-5-ungesättigten Pheromonen und Pheromonanalogen

4.11.1. Darstellung von 2-Hydroxitetrahydropyran 91¹⁴⁷⁾

100 g (1,2 mol) 3,4-Dihydro-2H-pyran werden mit 300 ml Wasser und 25 ml konzentrierter Salzsäure gerührt bis die Reaktionsmischung homogen geworden ist (ca. 5 - 10 Minuten). Anschließend läßt man noch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur stehen. In Abwandlung zur in Lit.¹⁴⁷⁾ gegebenen Vorschrift wird das Gemisch mit Natronlauge auf pH = 8 gebracht (Phenolphthalein als Indikator), mit Kochsalz gesättigt und mit drei 200ml-Portionen Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert, eingengt und im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Ein Vorlauf, der bei 30°C/16 Torr übergeht, wird verworfen.

Ausbeute: 50,1 g (78 %); Sdp.: 81 - 84°C/16 Torr;
(Lit.¹⁴⁷⁾ 62 - 66°C/9 - 10 Torr).

4.11.2. (Z)-5-Decenol 94

Nach Vorschrift 4.6. Methode A aus 3,7 g (20 mmol) NaHMDS und 8,3 g (20 mmol) Pentylsalz 92a; Ausbeute: 1,9 g (61 %); Sdp.: 110 - 120°C/16 Torr (K); (Lit.³⁵⁾ 75 - 85°C/0,05 Torr).

4.11.3. (Z)-5-Decenylacetat 95

Nach Vorschrift 4.8. aus 1,9 g (12 mmol) 94 und 1,0 g (13 mmol) Acetylchlorid; Ausbeute: 2,0 g (83 %); Sdp.: 62 - 65°C/0,02 Torr (K); (Lit.³³⁾ 80 - 110°C/14 Torr).

4.11.4. 5-Hexen-1-ol 97

Zu ca. 700 ml flüssigem Ammoniak gibt man unter Stickstoffschutz 12,7 g (0,5 mol) feingeschnittenes Natrium und einige Kristalle Eisen-III-nitrat als Katalysator.

Man läßt die sich zuerst bildende tiefblaue Lösung zu Natriumamid reagieren (Farbumschlag nach grau). Zu der so entstandenen Natriumamidsuspension gibt man portionsweise 180,0 g (0,5 mol) Methyltriphenylphosphoniumbromid¹⁷⁹. Man läßt den Ammoniak abdampfen und nimmt den Rückstand in 0,5 l THF auf, kocht zwei Stunden unter Rückfluß und filtriert die entstandene Methyldidlösung über eine Umkehrfritte. Die gelbe Ylidlösung wird in einem Kältebad auf 0°C gebracht, und unter gutem Rühren tropft man 51,0 g (0,5 mol) 2-Hydroxitetrahydropyran 91 in 200 ml THF langsam zu. Man läßt noch zwei Stunden bei 0°C rühren, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Das Solvens wird abgezogen, und der Rückstand mehrere Male mit n-Hexan digeriert. Von ausgefallenem Triphenylphosphanoxid wird abfiltriert, das Filtrat wird mit NaHSO_3 -, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem vom Trocknungsmittel abfiltriert wurde, stellt man die Hexanlösung in die Gefriertruhe, um bei -20°C restliches Phosphanoxid auszufrieren. Es wird filtriert, eingeengt und destilliert. Ausbeute: 40,1 g (80 %); Sdp.: 42 - 45°C/16 Torr; alle spektroskopischen und analytischen Daten stimmen mit einer authentischen Probe überein.

4.11.5. 5-Hexenylacetat 98

Nach Vorschrift 4.8. aus 40,0 g (0,4 mol) 97 und 34,5 g (0,44 mol) Acetylchlorid; Ausbeute: 48,6 g (86 %); Sdp.: 48 - 50°C/18 Torr;

IR: 3080 (=C-H); 2980, 2940, 2860 (C-H); 1740 (C=O); 1640 (C=C); 1230, 1030 (C-O);

¹H-NMR: 1,3 - 2,3 (m, 6 aliph. H); 2,03 (s, 3 H, CH_3OCO -);

4,07 (t, J = 6 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{OCO}$); 4,9 - 6,3 (m, 3 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$);

MS: m/e = 142 (15 %, M^+); 82 (100 %, $\text{M} - 60$);

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$	(142,2)	ber. C: 67,57	H: 9,92
		gef. C: 67,61	H: 9,89

4.11.6. 5-Acetoxipentanal 99

Nach Vorschrift 4.9.2. aus 22,4 g (0,16 mol) 98;

Ausbeute: 21,0 g (91 %); Sdp.: 86 - 90°C/18 Torr;

IR: 2960 (C-H); 1720 (C=O); 1230, 1030 (C-O);

¹H-NMR: 1,7 - 2,0 (m, 4 aliphat. H); 2,06 (s, 3 H, CH₃-C=O);

2,3 - 2,9 (m, 2 H, CH₂-CHO); 4,0 - 4,33 (m, 2 H, CH₂-O-CO);

9,77 (t, J = 2 Hz, 1 H, CHO);

MS: m/e = 143 (2 %, M⁺); 100 (80 %, M - 44); 43 (100 %);

C₇H₁₂O₃ (144,2) ber. C: 58,32 H: 8,39

gef. C: 58,22 H: 8,31

4.11.7. (R,S)-, (-)-(R)- und (+)-(S)-7-Methyl-(Z)-5-decenylnacetat 95a,b,c

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus den chiralen Phosphoniumsalzen 76a,b,c und der Aldehydkomponente 99;

C₁₃H₂₄O₂ (212,3) Sdp.: 65 - 70°C/0,02 Torr (K);

Nr.	Konfig.	Ansatzmenge	Ausbeute	C	H	[α] _D ²⁰
				ber. 73,54	11,39	
<u>95a</u>	(<u>R,S</u>)	10 mmol	25 %	gef. 73,48	11,31	-
<u>95b</u>	(<u>R</u>)	5 mmol	20 %	73,48	11,31	-1,5° (c = 3,32; CHCl ₃)
<u>95c</u>	(<u>S</u>)	5 mmol	20 %	73,59	11,41	+1,4° (c = 2,06; CHCl ₃)

IR: 2960, 2930, 2860 (C-H); 1740 (C=O); 1240, 1040 (C-O);

¹H-NMR: 0,9 (mc, 6 H, 2 CH₃); 1,1 - 2,7 (m, 11 aliphat. H);

2,0 (s, 3 H, CH₃-CO); 4,1 (t, J = 6 Hz, 2 H, CH₂-O); 5,1 -

5,57 (m, 2 olef. H);

MS: m/e = 252 (100 %, M - CH₃COOH);

4.11.8. 9-Methyl-(Z)-5-Decenylnacetat 95d

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus 4,3 g (10 mmol) Phosphoniumsalz 76d und 1,4 g (9,8 mmol) 99; Ausbeute: 1,2 g (57 %);

Sdp.: 66 - 68°C/0,02 Torr (K); chromatographische Reinigung war nicht erforderlich;

IR: 2950, 2930, 2870 (C-H); 1740 (C=O); 1235, 1040 (C-O);

$^1\text{H-NMR}$: 0,9 (mc, 6 H, 2 CH_3); 1,1 - 2,33 (m, 11 aliph. H); 2,03 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-O-}$); 5,36 (mc, 2 olefin. H);

MS: $m/e = 152$ (100 %, $\text{M - CH}_3\text{COOH}$);

4.11.9. (Z)-5-Decenylacetat 95e

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus 6,2 g (15 mmol) Pentylsalz 92a und 1,9 g (13 mmol) 99; Ausbeute: 2,4 g (89 %);

Sdp.: 62 - 65°C/0,02 Torr (K); chromatographische Reinigung war nicht erforderlich;

Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit der nach 4.11.3. hergestellten überein;

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$	(198,3)	ber. C: 72,68	H: 11,18
		gef. C: 72,57	H: 10,06

4.11.10. (Z)-Undecenylacetat 95f

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus 4,3 g (10 mmol) Hexylsalz 92b und 1,4 g (9,8 mmol) 99; Ausbeute: 0,8 g (39 %);

(Anmerkung: Die wirkliche Ausbeute ist höher. Da aber der Reinheit der Vorzug vor Quantität gegeben wurde, wurde beim Destillieren "großzügig" fraktioniert);

Sdp.: 66 - 68°C/0,02 Torr (K);

IR: 2970, 2920, 2850 (C-H); 1730 (C=O); 1230, 1035 (C-O);

$^1\text{H-NMR}$: 0,96 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,1 - 2,3 (m, 14 aliph. H); 2,05 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-O-}$); 5,33 (mc, 2 olefin. H);

MS: $m/e = 152$ (100 %, $\text{M - CH}_3\text{COOH}$);

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$	(212,3)	ber. C: 73,54	H: 11,39
		gef. C: 73,48	H: 11,29

4.12. Synthese von (Z)-9-ungesättigten Pheromonanalogen

4.12.1 Darstellung von 9-Acetoxinonanal 104²⁹⁾

Nach Vorschrift 4.9.2. aus 140,0 g (0,45 mol) Oleylacetat 102; Das Rohprodukt, das man durch Kugelrohrdestillation erhielt, wurde mitteldruckchromatographisch gereinigt; Eluens: Petrolether/Essigester 9:1; Durchfluß: 80 ml/min; RI-Detektor; Retentionszeit: 9,0 min; Ausbeute: 26,1 g (29 %); Sdp.: 98 - 100°C/0,1 Torr; (Lit.³⁵⁾ 110 - 116°C/1 Torr; Lit.²⁹⁾ 112 - 115°C/1 Torr; Lit.¹⁸⁰⁾ 163°C/14 Torr);

4.12.2. (R,S)-, (-)-(R)- und (+)-(S)-11-Methyl-(Z)-9-Tetradecenylacetat 105a, b, c

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus den chiralen Phosphoniumsalzen 76a, b, c und der Aldehydkomponente 104;
C₁₇H₃₂O₂ (268,5) Sdp.: 75 - 80°C/0,02 Torr (K);

Nr.	Konfig.	Ansatzmenge	Ausbeute	C ber. 76,06	H 12,02	$[\alpha]_D^{20}$
<u>105a</u>	(<u>R,S</u>)	10 mmol	32 %	gef. 76,00	12,09	-
<u>105b</u>	(<u>R</u>)	5 mmol	40 %	76,11	12,10	-3,4° (c = 3,54; CHCl ₃)
<u>105c</u>	(<u>S</u>)	5 mmol	31 %	76,05	12,01	+3,6° (c = 2,51; CHCl ₃)

IR: 2960, 2930, 2860 (C-H); 1740 (C=O); 1240, 1040 (C-O);
¹H-NMR: 0,9 (mc, 6 H, 2 CH₃); 1,1 - 2,7 (m, 19 aliph. H);
2,0 (s, 3 H, CH₃-CO); 4,1 (t, J = 7 Hz, 2 H, CH₂-O); 5,27 (mc, 2 olefin. H);
MS: m/e = 268 (12 %, M⁺); 208 (75 %, M - CH₃COOH); 110 (100 %);

4.12.3. 13-Methyl-(Z)-9-Tetradecenylacetat 105d

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus 4,3 g (10 mmol) Phos-

phoniumsalz 76d und 2,0 g (9,8 mmol) 104; Ausbeute: 1,0 g (37 %, siehe Anmerkung bei 4.11.10.);

Sdp.: 77 - 79°C/0,02 Torr (K); chromatographische Reinigung war nicht erforderlich;

IR: 2920, 2850 (C-H); 1725 (C=O); 1210, 1010 (C-O);

$^1\text{H-NMR}$: 0,9 (mc, 6 H, 2 CH_3); 1,1 - 2,33 (m, 19 aliphat. H); 2,06 8s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,33 (mc, 2 olefin. H);

MS: $m/e = 268$ (10 %, M^+); 208 (80 %, $\text{M} - \text{CH}_3\text{COOH}$); 110 (100 %);

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2$	(268,5)	ber. C: 76,06	H: 12,02
		gef. C: 75,98	H: 12,09

4.12.4. (Z)-9-Pentadecenylacetat 105e

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus 4,3 g (10 mmol) Hexylsalz 92b und 2,0 g (9,8 mmol) 104; Ausbeute: 1,6 g (61 %);

Sdp.: 77 - 80°C/0,02 Torr (K); chromatographische Reinigung war nicht erforderlich;

IR: 2950, 2920, 2850 (C-H); 1740 (C=O); 1230, 1030 (C-O);

$^1\text{H-NMR}$: 0,96 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,1 - 2,33 (m, 22 aliphat. H); 2,06 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,3 (mc, 2 olefin. H);

MS: $m/e = 208$ (40 %, $\text{M} - \text{CH}_3\text{COOH}$); 98 (100 %);

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2$	(268,5)	ber. C: 76,06	H: 12,02
		gef. C: 76,06	H: 11,95

4.13. Synthese von (Z)-11-ungesättigten Pheromonanalogen

4.13.1. (R,S)-13-Methyl-1, (Z)-11-Hexadecadien 109

Nach Vorschrift 4.6. Methode A aus 17,1 g (40 mmol) racemischem Phosphoniumsalz 76a und 6,7 g (40 mmol) 10-Undecenal 108; Ausbeute: 3,6 g (39 %); Sdp.: 98 - 105°C/0,1 Torr(K); IR: 3080 (CH₂=); 2969, 2920, 2860 (C-H); 1640 (C=C); 1470, 1460 (-CH₂); 995, 910 (CH=CH₂); ¹H-NMR: 0,9 (mc, 6 H, 2 CH₃); 1,1 - 2,7 (m, 21 aliphat. H); 4,69 - 6,04 (m, 5 olefin. H); MS: m/e = 236 (60 %, M⁺); 97 (100 %);
C₁₇H₃₂ (236,4) ber. C: 86,36 H: 13,64
gef. C: 86,27 H: 13,69

4.13.2. (R,S)-13-Methyl-(Z)-11-hexadecen-1-ol 110

Nach Vorschrift 4.7. aus 3,6 g (15 mmol) 109; Die Ausbeute wurde nicht bestimmt; das stark verunreinigte Rohprodukt wurde nach 4.13.3. (siehe unten) umgesetzt;

4.13.3. (R,S)-13-Methyl-(Z)-11-hexadecenylacetat 111a

Das nach 4.13.2. erhaltene Rohprodukt wurde nach Vorschrift 4.8. mit 1,6 g (20 mmol) Acetylchlorid umgesetzt; Das Produkt wurde mitteldruckflüssigchromatographisch gereinigt; Eluens: Petrolether/Essigester 98:2; Durchfluß: 84 ml/min; Ausbeute: 1,3 g (29 %) bezogen auf 109; Sdp.: 110 - 120°/0,02 Torr (K); IR: 2950, 2920, 2850 (C-H); 1740 (C=O); 1230, 1030 (C-O); ¹H-NMR: 0,92 (mc, 6 H, 2 CH₃); 1,07 - 2,7 (m, 23 aliphat. H); 2,0 (s, 3 H, CH₃-CO); 4,0 (t, J = 6 Hz, 2 H, CH₂-O); 4,93 - 5,7 (m, 2 olefin. H); MS: m/e = 296 (31 %, M⁺); 236 (100 %, M - CH₃COOH);
C₁₉H₃₆O₂ (296,5) ber. C: 76,97 H: 12,24
gef. C: 76,68 H: 12,01

4.13.4. 10-Undecenaldiethylacetal 112

Nach Vorschrift 4.10.1. aus 25,0 g (0,15 mol) 10-Undecenal 108; Ammoniumnitrat als Katalysator;

Ausbeute: 29,9 g (82 %); Sdp.: 80 - 84°C/0,05 Torr;

IR: 3040 ($\text{CH}_2=$); 2980, 2920, 2860 (C-H); 1640 (C=C);

1120, 1050 (C-O); 980, 900 ($\text{CH}=\text{CH}_2$);

$^1\text{H-NMR}$: 1,0 - 2,4 (m, 22 aliph. H); 3,5 (mc, 4 H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);

4,46 (mc, 1 H, $\text{H}-\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$); 4,7 - 6,3 (m, 3 olefin. H);

MS: $m/e = 242$ (5 %, M^+); 241 (30 %, $\text{M} - 1$); 197 (80 %, $\text{M} - \text{OC}_2\text{H}_5$); 103 (100 %, $\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_{19}$);

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (242,4) ber. C: 74,32 H: 12,47

gef. C: 74,52 H: 12,25

4.13.5. 11-Hydroxiundecenaldiethylacetal 113

Nach Vorschrift 4.7. aus 19,7 g (81 mmol) 112; Die

Ausbeute wurde nicht bestimmt; das Rohprodukt wurde weiterverarbeitet;

4.13.6. 11-Acetoxiundecenaldiethylacetal 114

Nach Vorschrift 4.8. aus dem Rohprodukt von 4.13.5. und 7,8 g (100 mmol) Acetylchlorid; Ausbeute: 20,8 g (85 % bezogen auf 112); Sdp.: 110 - 130°C/0,1 Torr (K); ein Vorlauf von 2 g wird verworfen;

IR: 2980, 2920, 2860 (C-H); 1740 (C=O); 1200 - 1000 (komplexer Bereich der C-O-Banden, eine Zuordnung ist nicht mehr möglich);

$^1\text{H-NMR}$: 1,0 - 2,4 (m, 24 aliph. H); 2,0 (s, 3 H, CH_3-CO);

3,3 - 3,94 (m, 4 H, OCH_2-CH_3); 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, CH_2-O);

4,5 (mc, 1 H, $\text{H}-\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$);

$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (302,5) ber. C: 67,50 H: 11,33

gef. C: 67,78 H: 11,04

4.13.7. 11-Acetoxyundecanal 115

20,8 g (70 mmol) 114 werden in 700 ml Eisessig, 70 ml Wasser und 7 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und drei Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird unter Eiskühlung mit 6n-NaOH gegen Phenolphthalein neutralisiert und dreimal mit je 200 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet, eingengt, und der Rückstand durch Kurzwegdestillation von polymeren Verunreinigungen befreit. Weitere Reinigung erfolgt durch MPLC; Eluens: Petrolether/Essigester 4:1; Durchfluß: 80 ml/min; Ausbeute: 9,6 g (60 %);

Sdp.: 80 - 84°C/0,05 Torr (K);

IR: 2920, 2840 (C-H); 2700 (C-H + CHO); 1730 (C=O);

1230, 1030 (C-O);

$^1\text{H-NMR}$: 1,33 (mc, 8 CH_2); 2,03 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 2,47 (mc, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$); 4,1 (t, $J = 7$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 9,7 (t, $J = 2$ Hz, 1 H, CHO);

MS: $m/e = 229$ (37 %, $M+1$); 228 (10 %, M^+); 125 (100 %);

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (228,3) ber. C: 68,38 H: 10,59

gef. C: 68,29 H: 10,64

4.13.8. (R,S)-, (-)-(R)- und (+)-(S)-13-Methyl-(Z)-11-hexadecenylacetat 111a,b,c

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus den chiralen Phosphoniumsalzen 76a,b,c und der Aldehydkomponente 115;

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2$ (296,5) Sdp.: 103 - 105°C/0,02 Torr K);

Nr.	Konfig.	Ansatz- menge	Ausbeute	C ber. 76,97	H 12,24	$[\alpha]_D^{20}$
<u>111a</u>	(<u>R,S</u>)	10 mmol	20 %	gef. 77,02	12,20	-
<u>111b</u>	(<u>R</u>)	5 mmol	39 %	76,93	12,19	-1,6° (c = 4,44; CHCl_3)
<u>111c</u>	(<u>S</u>)	5 mmol	37 %	76,89	12,40	+1,7° (c = 4,50; CHCl_3)

Die spektroskopischen Daten der Verbindungen 111a, b, c sind mit der in 4.13.3. dargestellten Substanz identisch.

4.13.9. 15-Methyl-(Z)-11-hexadecenylacetat 111d

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus 4,3 g (10 mmol) 76d und 2,2 g (9,8 mmol) 115; Ausbeute: 1,3 g (45 %);

Sdp.: 103 - 105°C/0,02 Torr (K);

IR: 2940, 2860 (C-H); 1740 (C=O); 1240, 1040 (C-O);

¹H-NMR: 0,92 (mc, 6 H, 2 CH₃); 1,1 - 2,7 (m, 23 aliphat. H); 2,03 (s, 3 H, CH₃-CO); 4,06 (t, J = 6 Hz, 2 olefin. H);

MS: m/e = 296 (45 %, M⁺); 236 (100 %, M - CH₃COOH);

C₁₉H₃₆O₂ (296,5) ber. C: 76,97 H: 12,24

gef. C: 77,00 H: 12,19

4.13.10. (Z)-11-Heptadecenylacetat 111e

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus 4,3 g (10 mmol) Hexylsalz 92b und 2,2 g (9,8 mmol) 115; Ausbeute: 0,76 g (34 %);

Sdp.: 105 - 107°C/0,02 Torr (K);

IR: 2920, 2850 (C-H); 1740 (C=O); 1240, 1040 (C-O);

¹H-NMR: 0,9 (t, J = 6 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1,32 (mc, 22 aliphat. H); 2,05 (s, mc, J = 7 Hz, CH₃CO und CH₂-CH=);

4,08 (t, J = 6 Hz, 2 H, CH₂-O); 5,35 (mc, 2 olefin. H);

MS: m/e = 296 (20 %, M⁺); 236 (M - CH₃COOH);

C₁₉H₃₆O₂ (296,5) ber. C: 76,97 H: 12,24

gef. C: 77,05 H: 12,13

4.14. Synthese von (E), (Z)-ungesättigten Pheromonen und kettenverkürzten Pheromonanalogen

4.14.1. Darstellung von (Z)-5-Decenal 112

Nach Vorschrift 4.9.1. aus 20,0 g (128 mmol) (Z)-5-Decen-1-ol 94 und 41,4 g (192 mmol) Pyridiniumchlorochromat;

Sdp.: 90 - 91°/16 Torr; (Lit.¹⁵⁴) 89 - 91°C/10 Torr);

4.14.2. 1,1-Dibrom-1,(Z)-6-undecadien 113

Einen mit Innenthermometer, Magnetrührer und Tropftrichter versehenen 500ml-Rundkolben bringt man in eine Eis-Kochsalz-Mischung. In diesen Kolben gibt man eine Lösung von von 21,5 g (0,13 mol) Aldehyd 112 und 73,1 g (0,28 mol) Triphenylphosphan in 100 ml absolutem Methylenchlorid. Unter heftigem Rühren tropft man eine Lösung von 50,0 g (0,15 mol) Tetrabrommethan in 50 ml Methylenchlorid zu. Dabei achtet man darauf, daß die Temperatur nicht über +5°C steigt. Nach wenigen Minuten färbt sich die Lösung gelb, und es fällt ein farbloser Niederschlag von Bromtriphenylphosphoniumbromid aus. Nach beendeter Tetrabrommethanzugabe rührt man noch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur, saugt vom ausgefallenen Phosphoniumsalz ab und engt am Rotationsverdampfer ein. Den Rückstand digeriert man nun mehrmals mit n-Hexan (Im ganzen ca. 0,5 l), vertreibt das Solvens am Rotationsverdampfer (Badtemperatur von 30°C nicht überschreiten) und chromatographiert an Kieselgel mit Hexan als Laufmittel. Das 1,1-Dibromolefin befindet sich in der ersten Fraktion. Ausbeute: 26,8 g (66 %); (Lit.¹⁵⁴) 56 %;

4.14.3. (Z)-6-Undecen-1-inyllithium 114

Unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoffschutz tropft man 12,5 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan (20 mmol) bei -78°C langsam zu 3,1 g (10 mmol) 1,1-Dibromolefin 113 in 40 ml THF. Man beläßt das Reaktionsgemisch noch eine Stunde im Kältebad, anschließend eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Das Reaktionsprodukt wird nicht isoliert, sondern in Lösung weiterverarbeitet.

4.14.4. ω -(2-Tetrahydropyranyloxi)-1-Alkene 116a,b,c

Nach Vorschrift 4.10.2. aus den ungesättigten Alkoholen 115a,b,c;

3-(2-Tetrahydropyranyloxi)-1-propen 116a:

aus 24,2 g (0,42 mol) Allylalkohol 115a;

Ausbeute: 43,4 g (73 %); Sdp.: 57 - 59°C/16 Torr;

IR: 3080 (CH=CH₂); 2920, 2850 (C-H); 1640 (C=C);

¹H-NMR: 1,66 (mc, 6 H, CH₂); 3,33 - 4,33 (m, 4 H, CH₂-O);

4,7 (s, breit, -O-CH-O); 5,0 - 6,33 (m, 3 olefin. H);

MS: m/e = 142 (2 %, M⁺); 141 (35 %, M - 1); 101 (100 %, OTHP⁺);

C₈H₁₄O₂ (142,2) ber. C: 67,57 H: 9,92

gef. C: 67,62 H: 10,01

4-(2-Tetrahydropyranyloxi)-1-buten 116b:

aus 21,3 g (0,3 mol) Allylcarbinol 115b;

Ausbeute: 37,0 g (79 %); Sdp.: 75 - 76°C/16 Torr;

IR: 3080 (CH=CH₂); 2900 (breit, C-H); 1640 (C=C);

¹H-NMR: 1,66 (mc, 6 H, Ring-CH₂); 2,34 (mc, 2 H, =CH-CH₂);

3,2 - 4,15 (m, 4 H, CH₂-O); 4,6 (s, breit, 1 H, O-CH-O);

4,9 - 6,3 (m, 3 olefin. H);

MS: m/e = 156 (1 %, M⁺); 155 (3 %, M - 1); 101 (70 %, OTHP⁺);

85 (100 %, THP⁺);

C₉H₁₆O₂ (156,2) ber. C: 69,19 H: 10,32

gef. C: 69,25 H: 10,09

5-(2-Tetrahydropyranyloxi)-1-penten 116c:

aus 20,0 g (0,23 mol) 4-Penten-1-ol 115c;

Ausbeute: 34,0 g (86 %); Sdp.: 87 - 90°C/16 Torr;

(In Lit.¹⁵⁴) keine Angabe des Sdp.);

4.14.5. Hydroborierung der 1-Alkene 116a,b,c zu den
Boranen 117a,b,c

Unter Stickstoffschutz und Feuchtigkeitsausschluß tropft man zu 30 mmol der Olefine 116a,b,c unter Rühren 10 mmol einer 2m-BH₃·THF-Lösung in THF zu, wobei der Reaktionskolben in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt wird. Nach beendeter Zugabe rührt man noch weitere zwei Stunden bei 0°C. Die entstandenen Borane 117a,b,c werden nicht isoliert, sondern in Lösung weiterverarbeitet.

4.14.6. Darstellung der 1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-en-
ine 119a,b,c

Die nach 4.14.3. erhaltene Lithiumacetylidlösung 114 gibt man bei 0°C zu den nach 4.14.5. dargestellten Boranen 117a,b,c und rührt die Lösung 10 Minuten bei 0°C. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf -78°C ab und tropft sehr langsam die Lösung von 2,5 g (10 mmol) Jod in Ether zu. Man läßt noch 10 Minuten bei -78°C, anschließend noch 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung versetzt man das Gemisch mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung, die mit 10 ml 3n-NaOH alkalisch gemacht ist, bis die Farbe unumgesetzten Jods verschwunden ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige ausgeethert. Zur Entfernung der bei der Reaktion entstandenen Jodborane oxidiert man die vereinigten organischen Phasen mit einer Mischung aus 30 ml 3n-NaOH und 10 ml Perhydrol. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige wiederum ausgeethert. Die über K₂CO₃ getrockneten vereinigten Etherphasen werden am Rotationsverdampfer eingengt, und der Rückstand wird fraktioniert.

1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-(Z)-9-Tetradecen-4-in 119a:

aus 6,3 g (20 mmol) Dibromolefin 113, 8,5 g (60 mmol) Olefin 116a und 5,1 g Jod; Ausbeute: 2,6 g (45 %);

Sdp.: 131 - 135°C/0,02 Torr (K);

IR: 2960, 2940, 2860 (C-H); 1135, 1120, 1030;

¹H-NMR: 0,93 (t, J = 6 Hz, 3 H, CH₃-CH₂); 1,1 - 1,9 (m, 14 H, -CH₂-); 1,9 - 2,5 (m, 8 H, CH₂-C= und CH₂-C≡); 3,3 - 4,1, m, 4 H, O-CH₂); 4,6 (s, breit, 1 H, O-CH-O); 5,4 (mc, 2 olef. H);

MS: m/e = 292 (8 %, M⁺); 219 (77 %, M - C₄H₉O); 207 (80 %, M - THP); 85 (100 %, THP⁺);

C₁₉H₃₂O₂ (292,5) ber. C: 78,03 H: 11,03

gef. C: 77,91 H: 11,13

1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-(Z)-10-Pentadecen-5-in 119b:

aus 8,5 g (27 mmol) 113, 12,7 g (81 mmol) 116b und 6,9 g (27 mmol) Jod; Ausbeute: 5,0 g (60 %);

Sdp.: 125 - 130°C/0,02 Torr (K);

IR: 2980, 2920, 2840 (C-H); 1130, 1110, 1070, 1010;

¹H-NMR: 0,9 (t, J = 6 Hz, CH₃-CH₂); 1,1 - 1,9 (m, 16 H, -CH₂);

1,9 - 2,5 (m, 8 H, =C-CH₂ und CH₂-C≡); 3,3 - 4,1 (m, 4 H, -O-CH₂-); 4,56 (s, breit, 1 H, O-CH-O); 5,4 (mc, 2 olefin.H);

MS: m/e = 306 (8 %, M⁺); 233 (100 %, M - C₄H₉O); 221 (90 %, M - THP);

M - THP);

C₂₀H₃₄O₂ (306,5) ber. C: 78,38 H: 11,18

gef. C: 78,07 H: 11,00

1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-(Z)-11-Hexadecen-6-in 119c:

aus 6,2 g (20 mmol) 113, 10,2 g (60 mmol) 116c und 5,1 g (20 mmol) Jod; Ausbeute: 2,5 g (40 %);

Sdp.: 150 - 160°C/16 Torr (K); (Lit.¹⁵⁴) 155 - 159°C/0,01);

4.14.7. Reduktion der En-ine $\underline{\underline{119a,b,c}}$ mit Natrium in flüssigem Ammoniak zu den (E),(Z)-1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-dienen $\underline{\underline{120a,b,c}}$

Zu einer Lösung aus 580 mg (25 mmol) Natrium in ca. 50 ml flüssigem Ammoniak tropft man unter gutem Rühren 6,25 mmol En-in $\underline{\underline{119}}$ in 30 ml THF, wobei der Reaktionskolben in einem Methanol-Trockeneis-Bad gekühlt wird. Man beläßt die Reaktionsmischung noch fünf Stunden im Kältebad, dann läßt man den Ammoniak abdampfen. Zur Aufarbeitung versetzt man tropfenweise mit einer verdünnten Ammoniumchloridlösung, extrahiert die wässrige Phase mit Ether, trocknet über Pottasche und vertreibt das Solvens am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird destilliert.

1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-(E)-4,(Z)-9-Tetradecadien $\underline{\underline{120a}}$:

aus 2,5 g (8,8 mmol) $\underline{\underline{119a}}$ und 830 mg (36 mmol) Na;

Ausbeute: 2,3 g (89 %); Sdp.: 127 - 132°C/0,02 Torr (K);

IR: 2920, 2840 (C-H); 1140, 1120, 1080, 1030;

960 (CH=CH_{trans});

¹H-NMR: 0,9 (t, J = 6 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1,07 - 1,8 (m, 14 H, -CH₂-); 2,0 (mc, 8 H, =C-CH₂); 3,1 - 4,1 (m, 4 H, O-CH₂);

4,56 (s, breit, 1 H, O-CH-O); 5,35 (mc, 4 olefin. H);

MS: m/e = 294 (10 %, M⁺); 85 (100 %, THP⁺);

C₁₉H₃₄O₂ (294,5) ber. C: 77,50 H: 11,58

gef. C: 77,69 H: 11,39

1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-(E)-5,(Z)-10-Pentadecadien $\underline{\underline{120b}}$:

aus 4,3 g (14 mmol) $\underline{\underline{119b}}$ und 1,3 g (56 mmol) Na;

Ausbeute: 3,8 g (87 %); Sdp.: 138 - 142°C/0,02 Torr (K);

IR: 2930, 2840 (C-H); 1140, 1120, 1080, 1030;

960 (CH=CH_{trans});

¹H-NMR: 0,92 (t, J = 6 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1,1 - 1,8 (m, 16 H, -CH₂-); 2,0 (mc, 8 H, =C-CH₂); 3,1 - 4,1 (m, 4 H, O-CH₂);

4,54 (s, breit, 1 H, O-CH-O); 5,40 (mc, 4 olefin. H);

1-(Tetrahydropyranyloxi)-(E)-6,(Z)-11-Hexadecadien 120c:
aus 2,0 g (6,2 mmol) 119c und 580 mg (25 mmol) Natrium;
Ausbeute: 1,5 g (57 %); Sdp.: 143 - 147°C/0,02 Torr (K);
(Lit.¹⁵⁴) keine Angabe);

4.14.8. Darstellung der Alkadienole 121a,b,c

1 mmol des THP-Ethers 120 wird unter Zusatz einer Spatel-
spitze p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Methanol zwei Stunden
unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch
mit 10 ml einer 10%igen Sodalösung neutralisiert und drei-
mal mit einem n-Hexan/Ether-Gemisch (4 : 1) extrahiert.
Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und ein-
geengt. Der Rückstand wird destilliert.

(E)-4,(Z)-9-Tetradecadien-1-ol 121a:

aus 1,9 g (6,5 mmol) THP-Ether 120a; Ausbeute: 1,1 g (81 %);
Sdp.: 100 - 197°C/0,02 Torr (K);
IR: 3300 (breit, OH); 2960, 2920, 2860 (C-H); 1050 (C-O);
960 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$);
 $^1\text{H-NMR}$: 0,9 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH_2-CH_3); 1,1 - 1,8 (m, 8 H,
 $-\text{CH}_2-$); 2,0 (mc, 9 H, $=\text{C}-\text{CH}_2$ und OH); 3,66 (mc, 2 H, CH_2-OH);
5,3 (mc, 4 olefin. H);
MS: $m/e = 210$ (20 %, M^+); 110 (100 %);
 $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$ (210,4) ber. C: 79,97 H: 12,46
gef. C: 79,86 H: 12,35

(E)-5,(Z)-10-Pentadecadien-1-ol 121b:

aus 2,0 g (6,5 mmol) 12b; Ausbeute: 1,2 g (80 %);
Sdp.: 115 - 120°C/0,02 Torr (K);
IR: 3300 (breit, OH); 2950, 2920, 2850 (C-H); 1050 (C-O);
960 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$);
 $^1\text{H-NMR}$: 0,92 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH_2-CH_3); 1,1 - 1,8 (m, 10 H,
 $-\text{CH}_2-$); 2,0 (mc, 9 H, $=\text{C}-\text{CH}_2$ und OH); 3,7 (mc, 2 H, CH_2-OH);
5,3 (mc, 4 olefin. H);

MS: $m/e = 224$ (18 %, M^+); 124 (100 %);

$C_{15}H_{28}O$ (224,4) ber. C: 80,29 H: 12,58
gef. C: 80,38 H: 12,60

(E)-6,(Z)-11-Hexadecadien-1-ol 121c:

aus 1,3 g (4 mmol) 120c; Ausbeute: 0,7 g (73 %);

Sdp.: 128 - 135°C/0,02 Torr (K);

IR: 3300 (breit, OH); 2950, 2920, 2850 (C-H); 1050 (C-O);
960 ($CH=CH_{trans}$);

1H -NMR: 0,9 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH_2-CH_3); 1,1 - 1,8 (m, 12 H, $-CH_2-$); 2,0 (mc, 8 H, $=C-CH_2$); 2,1 (s; breit, 1 H, OH);
3,7 (mc, 2 H, CH_2-OH); 5,33 (mc, 4 olefin. H);

MS: $m/e = 238$ (20 %, M^+); 138 (100 %);

$C_{16}H_{30}O$ (238,4) ber. C: 80,60 H: 12,68
gef. C: 80,72 H: 12,85

4.14.9. Darstellung der (E),(Z)-Alkadienylacetate 122a,b,c

(E)-4,(Z)-9-Tetradecadienylacetat 122a:

Nach Vorschrift 4.8. aus 700 mg (2,4 mmol) 121a;

Ausbeute: 497 mg (82 %); Sdp.: 112 - 117°C/0,02 Torr (K);

IR: 2950, 2920, 2850 (C-H); 1735 (C=O), 1450 (CH_2);

1235, 1035 (C-O); 960 ($CH=CH_{trans}$);

1H -NMR: 0,9 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH_2-CH_3); 1,1 - 1,9 (m, 8 H, $-CH_2-$); 2,0 (mc, s, 11 H, $=C-CH_2$ und CH_3-CO); 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, $O-CH_2$); 5,38 (mc, 4 olefin. H);

MS: $m/e = 252$ (10 %, M^+); 192 (100 %, $M - CH_3COOH$);

$C_{16}H_{28}O_2$ (252,4) ber. C: 76,14 H: 11,18
gef. C: 76,00 H: 11,22

(E)-5,(Z)-10-Pentadecadienylacetat 122b:

Nach Vorschrift 4.8. aus 500 mg (2,2 mmol) 121b;

Ausbeute: 475 mg (80 %); Sdp.: 122 - 126°C/0,02 Torr (K);

IR: 2960, 2920, 2860 (C-H); 1730 (C=O); 1230, 1030 (C-O);
960 (CH=CH_{trans});

¹H-NMR: 0,92 (t, J = 6 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1,1 - 1,9 (m, 10 H, -CH₂-); 2,03 (mc, s, 11 H, =C-CH₂ und CH₃-CO); 4,1 (t, J = 6 Hz, 2 H, O-CH₂); 5,35 (mc, 4 olefin. H);

MS: m/e = 266 (8 %, M⁺); 206 (100 %, M - CH₃COOH);

C₁₇H₃₀O₂ (266,4) ber. C: 76,64 H: 11,35
gef. C: 76,81 H: 11,20

(E)-6,(Z)-11-Hexadecadienylacetat 122c:

Nach Vorschrift 4.8. aus 240 mg (1 mmol) 121c;

Ausbeute: 224 mg (80 %); Sdp.: 127 - 131°C/0,02 Torr (K);

(Lit.¹⁵⁴) 127 - 131°C/0,02 Torr);

4.14.10. Oxidation der Alkohole 121a,b,c zu den Alkadi-
enalen 123a,b,c mit PCC

(E)-4,(Z)-9-Tetradecadienal 123a:

Nach Vorschrift 4.9.1. aus 210 mg (1 mmol) 121a;

Ausbeute: 152 mg (73 %); Sdp.: 92 - 98°C/0,02 Torr (K);

IR: 2960, 2920, 2860 (C-H); 1730 (C=O); 1450 (CH₂);

960 (CH=CH_{trans});

¹H-NMR: 0,9 (t, J = 6 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1,1 - 1,8 (m, 6 H, -CH₂-); 2,0 (mc, 8 H, =C-CH₂); 2,43 (mc, 2 H, CH₂-CHO); 5,43 (mc, 4 olefin. H); 9,83 (t, J = 2 Hz, 1 H, -CHO);

MS: m/e = 208 (20 %, M⁺); 164 (100 %, M - C₂H₄O);

C₁₄H₂₄O (208,3) ber. C: 80,71 H: 11,61
gef. C: 80,68 H: 11,57

(E)-5,(Z)-10-Pentadecadienal 123b:

Nach Vorschrift 4.9.1. aus 224 mg (1 mmol) 121b;

Ausbeute: 150 mg (69 %); Sdp.: 98 - 105°C/0,02 Torr (K);

IR: 2960, 2920, 2860 (C-H); 1730 (C=O); 1450 (CH₂);

960 (CH=CH_{trans});

$^1\text{H-NMR}$: 0,9 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,1 - 1,8 (m, 8 H, $\text{-CH}_2\text{-}$); 2,0 (mc, 8 H, $=\text{C-CH}_2$); 2,45 (mc, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$); 5,45 (mc, 4 olefin. H); 9,85 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1 H, CHO);
 MS: $m/e = 222$ (20 %, M^+); 178 (100 %, $\text{M - C}_2\text{H}_4\text{O}$);
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (222,4) ber. C: 81,02 H: 11,79
 gef. C: 81,14 H: 11,92

(E)-6,(Z)-11-Hexadecadienal 123c:

Nach Vorschrift 4.9.1. aus 180 mg (0,8 mmol) 121c;
 Ausbeute: 126 mg (71 %); Sdp.: 110 - 120°C/0,02 Torr (K);
 (Lit.¹⁵⁴) 107 - 112°C/0,02 Torr);

4.14.11. Darstellung der Alkadienylformiate 126a,b,c

5 mmol des entsprechenden Alkadienols 121 werden unter Stickstoffschutz in 5 ml absolutem THF gelöst. Dazu tropft man 22 mg Natriumimidazol (aus 2 mg Natrium und 20 mg Imidazol in 2 ml THF) und 5,5 mmol N-Formylimidazol (aus 890 mg N,N'-Carbonyldiimidazol und 250 mg Ameisensäure): Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 70°C gerührt, nach dem Erkalten das THF abgezogen und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Die organische Phase wird mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird destilliert.

(E)-4,(Z)-9-Tetradecadienylformiat 126a:

aus 400 mg (1,9 mmol) 121a; Ausbeute : 353 mg (78 %);
 Sdp.: 125 - 135°C/0,02 Torr (K);
 IR: 2960, 2930, 2860 (C-H); 1720 (C=O); 1175 (C-O); 960 ($\text{CH=CH}_{\text{trans}}$);
 $^1\text{H-NMR}$: 0,9 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,1 - 1,85 (m, 8 H, $\text{-CH}_2\text{-}$); 2,03 (mc, 8 H, $=\text{C-CH}_2$); 4,3 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,43 (mc, 4 olefin. H); 8,07 (s, 1 H, O-CHO);
 MS: $m/e = 238$ (20 %, M^+); 135 (100 %);
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (238,4) ber. C: 75,58 H: 10,99
 gef. C: 76,01 H: 11,29

(E)-5,(Z)-10-Pentadecadienylformiat 126b:

aus 450 mg (2 mmol) 121b; Ausbeute: 353 mg (70 %);

Sdp.: 138 - 145°C/0,02 Torr (K);

IR: 2960, 2930, 2860 (C-H); 1720 (C=O); 1175 (C-O);

960 (CH=CH_{trans});

¹H-NMR: 0,9 (t, J = 6 Hz, 3 H, CH₂CH₃); 1,1 - 1,85 (m, 10 H, -CH₂-); 2,05 (mc, 8 H, =C-CH₂); 4,3 (t, J = 6 Hz, 2 H, CH₂-O); 5,45 (mc, 4 olefin. H); 8,05 (s, 1 H, O-CHO);

MS: m/e = 252 (18 %, M⁺); 149 (100 %);

C₁₆H₂₈O₂ (252,4) ber. C: 76,14 H: 11,18

gef. C: 76,01 H: 11,29

(E)-6,(Z)-11-Hexadecadienylformiat 126c:

aus 240 mg (1 mmol) 121c; Ausbeute: 210 mg (79 %);

Sdp.: 146 - 152°C/0,02 Torr (K);

IR: 2950, 2930, 2850 (C-H); 1720 (C=O); 1175 (C-O);

960 (CH=CH_{trans});

¹H-NMR: 0,92 (t, J = 6 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1,1 - 1,9 (m, 12 H, -CH₂-); 2,03 (mc, 8 H, =C-CH₂); 4,3 (t, J = 6 Hz, 2 H, CH₂-O); 5,45 (mc, 4 olefin. H); 8,05 (s, 1 H, O-CHO);

MS: m/e = 266 (16 %, M⁺); 163 (100 %);

C₁₇H₃₀O₂ (266,4) ber. C: 76,64 H: 11,35

gef. C: 76,52 H: 11,40

4.14.12. Darstellung von (E)-6,(Z)-11-Hexadecadienyl-
propionat 124

Nach Vorschrift 4.8. aus 240 mg (1 mmol) 121c;

Ausbeute: 180 mg (75 %); Sdp.: 132 - 140°C/0,02 Torr (K);

IR: 2960, 2930, 2860 (C-H); 1730 (C=O); 1170 (C-O);

970 (CH=CH_{trans});

MS: m/e = 294 (35 %, M⁺); 220 (20 %, M - C₃H₆O₂); 81 (100 %);

C₁₉H₃₄O₂ (294,5) ber. C: 77,50 H: 10,87

gef. C: 77,43 H: 11,01

4.14.13. Darstellung von (E)-6,(Z)-11-Hexadecadienyl-
butyrat 125

Nach Vorschrift 4.8. aus 240 mg (1 mmol) 121c;
Ausbeute: 240 mg (82 %); Sdp.: 145 - 155°C/0,02 Torr (K);
IR: 2950, 2930, 2850 (C-H); 1730 (C=O); 1170 (C-O);
970 (CH=CH_{trans});
MS: m/e = 308 (14 %, M⁺); 220 (100 %, M - C₄H₈O₂);
C₂₀H₃₆O₂ (308,5) ber. C: 77,87 H: 11,76
gef. C: 78,00 H: 11,69

4.15. Synthese (E),(Z)-ungesättigter chiraler Pheromon-
analoger

4.15.1. 4-Chlorbutan-1-ol 128 aus THF mit Chlorwasser-
stoff¹⁶³⁾¹⁶⁴⁾

72,1 g (1,0 mol) Tetrahydrofuran werden in der Kälte mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Dabei achte man darauf, daß die Temperatur nicht über 40°C steigt. Zur Beschleunigung der Reaktion wiederholt man die Chlorwasserstoffzugabe nach 12 Stunden und läßt das Reaktionsgemisch drei Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann neutralisiert man die Lösung vorsichtig mit 1n-NaOH, scheidet die Phasen, trocknet die organische über Pottasche und reinigt das Rohprodukt durch Destillation.
Ausbeute: 56,3 g (52 %); Sdp.: 80 - 83°C/18 Torr;
(Lit.¹⁶³⁾ 76 - 78°C/15 Torr);

4.15.2. 4-Chlorbutanal 129

Nach Vorschrift 4.9.1. aus 56,3 g (0,52 mol) 128; Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Eisbad gekühlt;
Ausbeute: 35,7 g (65 %); Sdp.: 68 - 75°C/18 Torr;
IR: 2960, 2840 (C-H); 1730 (C=O);

$^1\text{H-NMR}$: 1,5 - 2,33 (m, 2 H, CH_2); 2,57 (mc, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CO}$);
3,53 (mc, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 9,8 (s, breit, 1 H, CHO);
 $\text{C}_4\text{H}_9\text{ClO}$ (106,6) ber. C: 45,07 H: 8,51
gef. C: 45,15 H: 8,37

4.15.3. 4-Chlorbutanaldiethylacetal 130

Nach Vorschrift 4.10.1. aus 35,5 g (0,33 mol) 129;
Ausbeute: 51,8 g (87 %); Sdp.: 62 - 68°C/18 Torr;
IR: 2960, 2860 (C-H); 1100, 1030 (C-O);
 $^1\text{H-NMR}$: 1,27 (mc, 8 H, CH_2 und $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,83 (mc, 4 H,
 $\text{-CH}_2\text{-}$); 3,6 (mc, 6 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ und $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 4,53 (t, J =
5 Hz, 1 H, O-CH-O);
MS: m/e = 180 (2 %, M^+); 134 (100 %, $\text{M - C}_2\text{H}_6\text{O}$);
 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (180,7) ber. C: 53,18 H: 9,48
gef. C: 53,29 H: 9,40

4.15.4. 5-Brompentylnacetat 131¹⁶⁵⁾

67,0 g (0,78 mol) Tetrahydropyran wird mit einer Spatel-
spitze wasserfreien Zinkchlorid versetzt und in einem
Eisbad bei 0°C gehalten. Hinzu tropft man 98,4 g (0,80 mol)
Acetyl bromid so schnell, daß die Innentemperatur nicht
über 30°C steigt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man
noch eine halbe Stunde bei 0°C und weitere vier Stunden
bei Raumtemperatur. Man gießt das Gemisch auf Eis, ethert
aus, wäscht die organische Phase mit NaHCO_3 -Lösung neutral,
trocknet und engt ein. Der Rückstand wird destilliert.
Ein Vorlauf von 2,5 g wird verworfen.
Sdp.: 109 - 111°C/16 Torr; Ausbeute: 149,2 g (92 %);

4.15.5. 5-Brompentan-1-ol 132¹⁶⁵⁾

42,0 g (0,2 mol) Bromacetat 131 werden unter Zusatz einer
katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure 24 Stunden unter
Rückfluß gekocht. Man neutralisiert anschließend mit
festem K_2CO_3 und engt am Rotationsverdampfer ein. Der

Rückstand wird destilliert.

Ausbeute: 17,4 g (52 %); Sdp.: 98 - 105°C/18 Torr;

1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-5-Brompentan 133³³⁾

Nach Vorschrift 4.10.2. aus 15,7 g (94 mmol) Bromol 132;

Ausbeute: 20,6 g (88 %); Sdp.: 90 - 100°C/0,1 Torr (K);

4.15.6. 4-Brompentan 143

2,0 g (13 mmol) 5-Brom-1-penten (die Verbindung wurde ausgehend von Tetrahydrofurfurylalkohol in einer bekannten Reaktionssequenz dargestellt¹⁶⁹⁾¹⁷⁰⁾ werden nach Vor-

schrift 4.9.2. ozonolysiert; Ausbeute: 1,5 g (77 %);

Sdp.: 61 - 65°C/18 Torr (K);

IR: 2980, 2840 (C-H); 2720 (CHO); 1720 (C=O); 650 C-Br);

¹H-NMR: 1,5 - 2,3 (m, 2 H, CH₂); 2,55 (mc, 2 H, CH₂-CO);

3,55 (mc, 2 H, CH₂-Br); 9,8 (s, breit, 1 H, CHO);

MS: m/e = 150/152 (5 %, M⁺);

C₄H₉BrO (151,0) ber. C: 31,82 H: 4,67

gef. C: 32,01 H: 4,71

4.15.7. 4-Brompentanaldiethylacetal 144

Nach Vorschrift 4.10.1. aus 1,5 g (10 mmol) 143;

Ausbeute: 1,8 g (80 %); Sdp.: 72 - 80°C/18 Torr (K);

IR: 2960, 2860 (C-H); 1095, 1030 (C-O); 650 (C-Br);

¹H-NMR: 1,25 (mc, 8 H, CH₂ und CH₂-CH₃); 1,85 (mc, 4 H, CH₂); 3,6 (mc, 6 H, CH₂-CH₃ und CH₂-Br); 4,55 (t; J =

5 Hz, 1 H, O-CH-O);

MS: m/e = 224/226 (20 %, M⁺); 178/180 (100 %, M - C₂H₆O);

C₈H₁₇BrO₂ (225,1) ber. C: 42,68 H: 7,61

gef. C: 42,59 H: 7,73

4.15.8. 1-Alkine aus primären Halogeniden und dem Lithium-acetylid-Ethylendiamin-Komplex¹⁶⁷⁾

50 mmol des betreffenden primären Alkylhalogenids werden, in 20 ml absolutem DMSO gelöst, zur Suspension von 5,1 g (55 mmol) Lithiumacetylid-EDA-Komplex in 300 ml DMSO getropft. Sollte dabei die Innentemperatur auf über 20°C steigen, so kühlt man mit einem Eisbad. Nach Beendigung der Zugabe läßt man 18 Stunden bei Raumtemperatur rühren, gießt anschließend den Kolbeninhalt auf Eis, und extrahiert mit vier 200ml-Portionen n-Hexan. Die Hexanphase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird fraktioniert.

7-(2-Tetrahydropyranyloxi)-hept-1-in 135:

aus 16,9 g (67 mmol) Brom-THP-Ether 133;

Ausbeute: 8,6 g (66 %); Sdp.: 59 - 65°C/ 0,02 Torr (K);

IR: 3320 (≡C-H); 2940, 2880 (C-H); 1140, 1120, 1080, 1040 (C-O);

¹H-NMR: 1,5 (mc, 12 H, CH₂); 1,9 (t, J = 2 Hz, 1 H, ≡C-H);

2,18 (mc, 2 H, ≡C-CH₂); 3,15 - 4,08 (m, 4 H, CH₂-O);

4,6 (s, breit, 1 H, O-CH-O);

MS: m/e = 196 (5 %, M⁺); 195 (30 %, M - 1); 85 (100 %, THP⁺);

C₁₂H₂₀O₂ (196,3) ber. C: 73,43 H: 10,27

gef. C: 73,39 H: 10,39

6-Diethoxihex-1-in 139:

aus 13,9 g (77 mmol) Chloracetal 130; Ausbeute: 9,1 g (70 %);

Sdp.: 55 - 60°C/0,02 Torr (K);

IR: 2980, 2860 (C-H); 1100, 1030 (C-O);

¹H-NMR: 1,23 (mc, 6 H, CH₂-CH₃); 1,73 (mc, 4 H, CH₂);

2,0 (t, J = 2 Hz, 1 H, ≡C-H); 2,3 (mc, 2 H, ≡C-CH₂); 3,33 -

3,96 (m, 4 H, CH₂-CH₃); 4,5 (t, J = 6 Hz, 1 H, O-CH-O);

MS: m/e = 170 (4 %, M⁺); 169 (20 %, M - 1); 124 (100 %, M - C₂H₆O);

C₁₀H₁₈O₂ (170,3) ber. C: 70,55 H: 10,66

gef. C: 70,64 H: 10,54

4.15.9. 1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-11-Diethoxyundec-6-in 136

Zu 8,4 g (43 mmol) 1-Alkin 134 in 20 ml HMPT tropft man bei 0°C 27,0 ml (43 mmol) einer 1,6-molaren n-Butyllithium-Lösung in Hexan. Dabei verfärbt sich die Lösung über braun- nach blutrot. Es wird noch eine halbe Stunde bei 0°C gerührt, und daraufhin das Hexan im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Die HMPT-Lösung wird wieder auf 0°C gebracht, und das Chloracetal 130 langsam zugetropft. Nach einer Stunde entfernt man das Eisbad und läßt bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Zur Aufarbeitung versetzt man mit Wasser und extrahiert das dunkelbraune Reaktionsgemisch mit n-Hexan (4× 200 ml). Die Hexanphase wird mit Wasser gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird fraktioniert.

Ausbeute: 9,9 g (65 %); Sdp.: 80 - 90°C/0,02 Torr (K);
IR: 2980 - 2840 (breit, C-H); 1200 - 950 (sehr breit, C-O);
¹H-NMR: 1,2 (t, J = 7 Hz, 6 H, O-CH₂-CH₃); 1,66 (mc, 16 H, -CH₂-); 2,2 (mc, 4 H, ≡C-CH₂); 3,2 - 4,1 (m, 8 H, O-CH₂); 4,6 (s, breit, 1 H, O-CH-O);
¹³C-NMR: 80,449 und 79,842 (C≡C); die anderen Signale wurden nicht zugeordnet;
MS: m/e = 340 (2 %, M⁺); 125 (100 %); 85 (100 %, THP⁺);
C₂₀H₃₆O₄ (340,5) ber. C: 70,55 H: 10,66
gef. C: 70,61 H: 10,72

4.15.10. 1-(2-Tetrahydropyranyloxi)-11-diethoxy-(E)-6-undecen 137

Nach Vorschrift 4.14.7. aus 9,5 g (28 mmol) Alkin 136;
Ausbeute: 8,5 g (89 %); Sdp.: 55 - 60°C/0,02 Torr (K);
IR: 2930, 2860 (C-H); 1450 (CH₂); 1110, 1070, 1050, 1030 (C-O); 965 (CH=CH_{trans});
¹H-NMR: 1,2 (t, J = 7 Hz, 6 H, O-CH₂-CH₃); 1,6 (mc, 16 H, CH₂); 2,1 (mc, 4 H, =C-CH₂); 3,33 - 4,06 (m, 8 H, O-CH₂); 4,6 (s, breit, 2 H, O-CH-O); 5,47 (mc, 2 olefin. H);

MS: $m/e = 342$ (2 %, M^+); 296 (100 %, $M - C_2H_6O$);
 $C_{20}H_{38}O_4$ (342,5) ber. C: 70,13 H: 11,18
gef. C: 70,09 H: 11,22

4.15.11. 11-Acetoxi-(E)-5-undecenal 138

5,9 g (17 mmol) 137 werden bei Raumtemperatur mit 170 ml Eisessig, 17 ml Wasser und 1,7 ml konzentrierter Salzsäure gemischt. Die Lösung wird drei Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt analog zu der in 4.13.7. gegebenen Vorschrift. Das Produkt wurde mitteldruckchromatographisch gereinigt; Eluens: Petrol-ether/Essigester 4:1; Durchfluß: 80 ml/min; RI-Detektor; Ausbeute: 1,8 g (50 %); Sdp.: 83 - 87°C/0,02 Torr (K); IR: 2940, 2860 (C-H); 1740 (C=O); 1230, 1030 (C-O); 965 (CH=CH_{trans});
 1H -NMR: 0,9 - 2,1 (m, 14 aliphat. H); 2,03 (s, 3 H, CH_3CO); 2,46 (t, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2-CHO); 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, CH_2-O); 5,47 (mc, 2 olefin. H); 9,8 (s, breit, 1 H, CHO);
MS: $m/e = 226$ (30 %, M^+); 208 (80 %, $M - H_2O$); 166 (50 %, $M - CH_3COOH$); 148 (100 %);
 $C_{13}H_{22}O_3$ (226,3) ber. C: 68,99 H: 9,80
gef. C: 68,87 H: 9,84

4.15.12. (R,S)-, (-)-(R)- und (+)-(S)-13-Methyl-(E)-6,(Z)-
11-hexadecadienylacetat 145a,b,c

Nach Vorschrift 4.6. Methode B aus den chiralen Phosphoniumsalzen 76a,b,c und der Aldehydkomponente 138;

$C_{19}H_{34}O_2$ (294,48) Sdp.: 123 - 126°C/0,02 Torr (K);

Nr.	Konfig.	Ansatz- menge	Ausbeute	C ber. 77,50	H 11,65	$[\alpha]_D^{20}$
<u>145a</u>	(<u>R,S</u>)	3 mmol	35 %	gef. 77,45	11,60	-
<u>145b</u>	(<u>R</u>)	5 mmol	25 %	77,39	11,71	-2,1° (c = 5,83; CHCl ₃)
<u>145c</u>	(<u>S</u>)	5 mmol	20 %	77,59	11,69	+2,2° (c = 4,10; CHCl ₃)

IR: 2960, 2930, 2860 (C-H); 1740 (C=O); 1235, 1035 (C-O);

965 (CH=CH_{trans});

¹H-NMR: 0,93 (mc, 6 H, 2 CH₃); 0,9 - 1,7 (m, 13 aliph. H);

2,06 (s, mc, 11 H, CH₃CO und =C-CH₂); 4,1 (t, J = 6 Hz, 2 H, O-CH₂); 5,5 (mc, 4 olefin. H);

MS: m/e = 294 (12 %, M⁺); 234 (100 %, M - CH₃COOH);

4.15.12. (-)-(R)- und (+)-(S)-13-Methyl-(E)-6,(Z)-11-
hexadecadienal 146b und 146c

0,1 mmol Acetat 145 wird in 0,5 ml einer 1,6-m KOH-Lösung in Methanol unter Zusatz eines Tropfen Wassers gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird mit 5 ml n-Hexan geschüttelt, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung nach Vorschrift-4.9.1. mit Pyridiniumchlorochromat oxidiert.

$C_{17}H_{27}O$ (247,4) Sdp.: 120 - 125°C/0,02 Torr (K);

Nr.	Konfig.	Ansatz- menge	Ausbeute	C ber. 82,53	H 11,00	$[\alpha]_D^{20}$
<u>146b</u>	(<u>R</u>)	0,5mmol	72 %	gef, 82,39	10,89	-1,9° (c = 4,4; CHCl ₃);
<u>146c</u>	(<u>S</u>)	0,3mmol	68 %	82,43	10,91	+2,1° (c = 2,3; CHCl ₃);

IR: 2960, 2930, 2860 (C-H); 1730 (C=O); 1450 (CH₂);

965 (CH=CH_{trans});

¹H-NMR: 0,9 (mc, 6 H, 2 CH₃); 0,9 - 1,7 (m, 13 aliphatic H);

2,1 (mc, 8 H, =C-CH₂); 2,5 (t, J = 7 Hz, CH₂-CHO); 5,45 (mc,

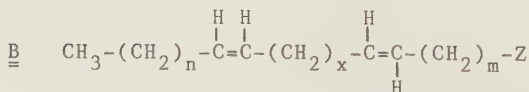
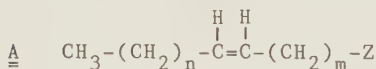
4 olefin. H); 9,8 (s, breit, 1 H, CHO);

MS: m/e = 250 (30 %, M⁺); 161 (100 %);

5. ZUSAMMENFASSUNG

Pheromone sind hochspezifische Signalstoffe in der belebten Natur. Weil derartige Substanzen eine wesentliche Rolle im Kommunikationssystem von Insekten spielen, genießen sie ein besonderes Interesse in zweierlei Hinsicht. Zum einen bildet der Einsatz von verhaltenssteuernden Signalstoffen die Möglichkeit einer umweltfreundlichen und ökologisch sinnvollen Schadinsektenkontrolle. Zum andern kann man systematisch Pheromonmoleküle synthetisch variieren und damit ihre Wirkung auf mehrere kritische Antwortparameter der Riechzellen (gemessen im Elektroantennogramm (EAG) und mittels Einzelzellenableitung) erfassen. Aus der Änderung dieser Parameter sollen Rückschlüsse auf Struktur-Aktivitätsbeziehungen einzelner Reaktionsschritte des mehrstufigen Prozesses der Pheromonrezeption gezogen werden. Es sollte dann möglich sein, die für die verschiedenen Reaktionsschritte notwendigen Struktureigenschaften des Reizmoleküls zu bestimmen.

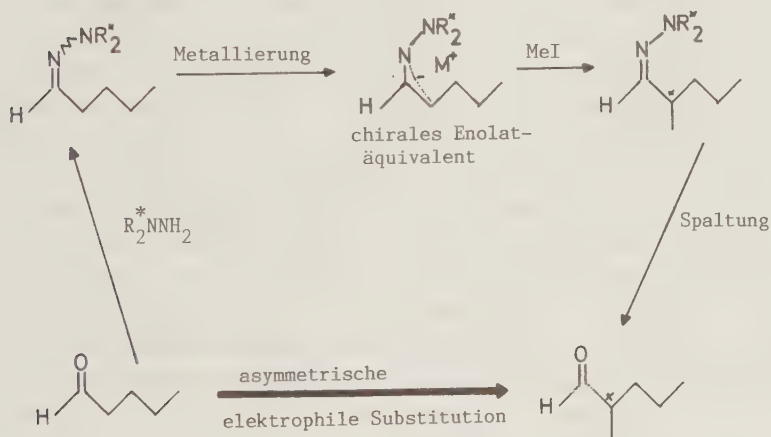
Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, ausgehend von einer Reihe bekannter Lepidopterenlockstoffe der allgemeinen Strukturtypen A und B deren Strukturanaloge



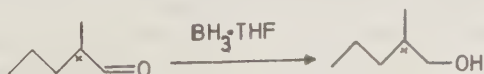
durch gezielten Einbau von Chiralitätszentren in Form von asymmetrischen Alkylverzweigungen, Kettenverkürzungen

und -verlängerungen, sowie Variation der funktionellen Gruppe Z zu synthetisieren, und deren elektrophysiologische Aktivität an geeigneten Testtieren zu bestimmen.

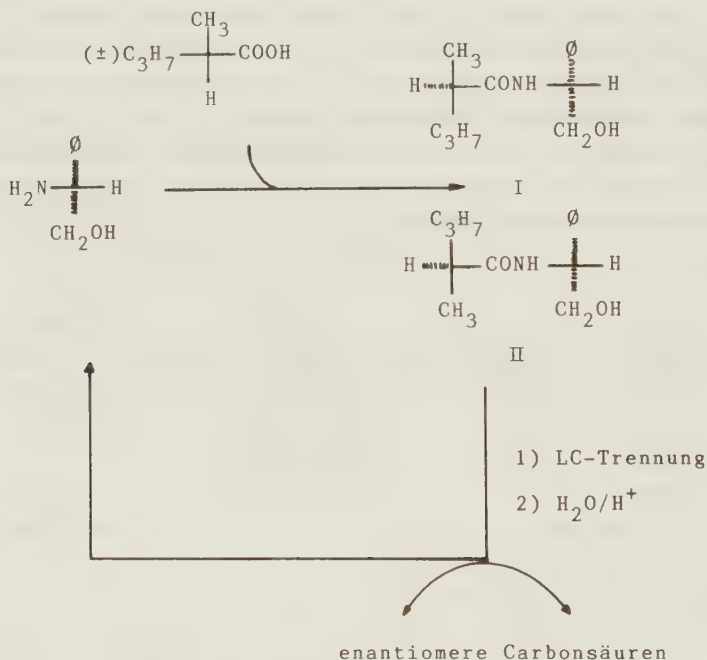
Zur Bereitstellung der dafür benötigten chiralen Bausteine wurden zwei unterschiedliche Verfahren angewendet und hinsichtlich der Qualität der dargestellten Verbindungen miteinander verglichen. So wurde einmal Valeraldehyd mit Hilfe der chiralen Hilfsreagenzien RAMP und SAMP in die optisch aktiven Antipoden des 2-Methylvaleraldehyds überführt (siehe 3.2.2.):



Um jegliche partielle Racemisierung zu vermeiden, wurde der chirale Aldehyd unmittelbar nach der ozonolytischen Abspaltung des chiralen Hilfsreagezes mit dem Boran-THF-Komplex zum korrespondierenden chiralen 2-Methylpentan-1-ol reduziert.



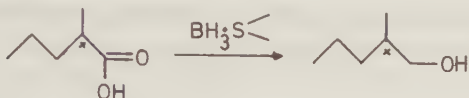
Das andere verwendete Verfahren beruht auf der Racemat-spaltung diastereomerer Phenylglycinolamide der 2-Methyl-valeriansäure (siehe 3.2.3.)



I: erst-, II: zweiteluiertes Amid

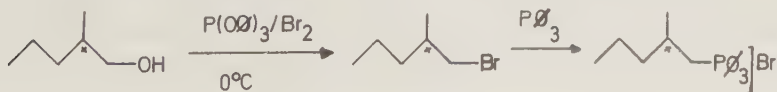
Dabei setzt man aktivierte Carbonsäurederivate wie Säure-chloride oder -imidazolide mit optisch reinem (-)- α -Phe-nylglycinol zu den entsprechenden diastereomeren Amiden um, die an einer in Kapitel 3.2.3., Abb. 9, beschriebenen Apparatur mitteldruckflüssigchromatographisch getrennt werden. Die saure hydrolytische Abspaltung des chiralen Hilfsreagenzes liefert die optisch aktiven Antipoden der

2-Methylvaleriansäure, die mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex in die korrespondierenden chiralen 2-Methylpentan-1-ole überführt wurden.

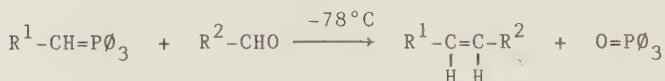
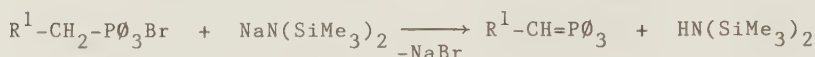


Das zuletzt geschilderte Verfahren erwies sich als dem ersteren überlegen, da 1) die optische Aktivität der erhaltenen Alkohole höher war, und 2) diese Verbindungen frei von unverzweigtem n-Amylalkohol waren. Bei der RAMP/SAMP-Methode hatte sich nämlich herausgestellt, daß die Alkylierung des chiralen Enolatäquivalents nicht mehr quantitativ verlief, so daß nach Aufarbeitung und Spaltung die chiralverzweigten Alkohole einen nicht unerheblichen Anteil unverzweigten Alkohol enthielten, der nicht mehr abgetrennt werden konnte. Bei der Synthese optisch aktiver Pheromonanaloger hätte dieser Anteil Originalpheromon in die Zielmoleküle eingeschleust, das bei der elektrophysiologischen Austestung empfindlich gestört und möglicherweise zu Fehlinterpretationen der Ergebnisse geführt hätte. Sämtliche in der Arbeit synthetisierte optisch aktive Pheromonanaloge wurden daher mit chiralen Bausteinen hergestellt, die aus der durch Racematspaltung gewonnenen chiralen Carbonsäuren erhalten wurden.

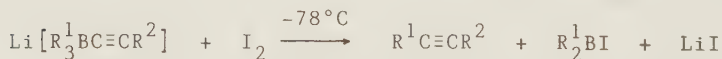
Die optisch aktiven Alkohole wurden schonend und ohne nachweisbare Umlagerung mit Triphenylphosphit und Brom in die entsprechenden Bromide überführt, aus deren Umsetzung mit Triphenylphosphan durch 24-stündiges Erhitzen ohne Lösemittel die zur Carbonylolefinierung benötigten optisch aktiven Phosphoniumsalze erhalten wurden.



Da die Wittig-Reaktion reaktiver Ylide mit aliphatischen Aldehyden stereoselektiv verläuft ((E)-Anteil < 5 %), wurde sie in der vorliegenden Arbeit eingesetzt, um die für Lepidopterenpheromone typische cis-konfigurierte C-C-Doppelbindung aufzubauen (siehe 3.1.3.).

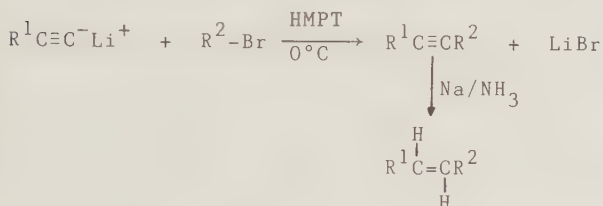


Da (E)-Olefine in extrem hoher sterischer Reinheit durch partielle Reduktion von Alkinen mit Natrium in flüssigem Ammoniak erhalten werden, wurde dieser Weg in der vorliegenden Arbeit eingeschlagen, um die für Lepidopterenpheromone ebenfalls typische trans-konfigurierte Doppelbindung aufzubauen. Alkine werden üblicherweise durch Kupplung primärer Alkylhalogenide mit Alkalimetallalkiniden hergestellt. Da es dabei zu unerwünschten Nebenreaktionen und Umlagerungen kommen kann, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Verfahren untersucht, das Alkine durch Umsetzung von Lithium-trialkyl-1-alkinylboranaten mit Jod generiert.



Nach diesem Verfahren wurden optisch inaktive unverzweigte Pheromone und kettenverkürzte Analoge dazu vom Strukturtyp B synthetisiert. Zur Darstellung optisch aktiver Analogier vom gleichen Strukturtyp konnte dieses Verfahren jedoch nicht angewendet werden, da ein relativ hoher Anteil eines unerwünschten Isomeren gefunden wurde, dessen Ursache nicht aufgeklärt werden konnte.

Zur Synthese der chiral-verzweigten zweifach ungesättigten Pheromonanalogen wurde daher auf eine klassische Acetylen-synthese zurückgegriffen. Die erhaltenen Alkine wurden mit Natrium in flüssigem Ammoniak zu den korrespondierenden (E)-Alkenen reduziert. Ein (Z)-Anteil war nicht nachweisbar.



Auf diesem Weg wurde 11-Acetoxy-(E)-5-undecenal dargestellt und in einer Wittig-Reaktion mit den aus den optisch aktiven Phosphoniumsalzen mit NaHMDS erzeugten Yliden zu den Zielverbindungen umgesetzt (siehe Tab. 1).

Die elektrophysiologischen Untersuchungen sämtlicher chiraler Pheromonanaloger waren beim Abfassen des Manuskripts dieser Arbeit noch voll im Gange. Die bisher vorliegenden Ergebnisse, die durch weitere Messungen noch statistisch abgesichert werden müssen, zeigen aber eindeutig, daß der Pheromonrezeptor zwischen den chiralen Antipoden eines angebotenen optisch aktiven Parapheromons unterscheiden kann.

Einzelzellableitungen an Antheraea polyphemus und an A. pernyi zeigen zweifelsfrei, daß man den Rezeptor durch Erregung mit einem heterosubstituierten Pheromonanalogem "überlisten" kann (vergleiche Abb. 13), auf ein gezielt kettenverkürztes Formiat antwortet bei beiden Spezies die Aldehydzelle. Beide Arten antworteten auch unterschiedlich auf angebotene optisch aktive Analoge. Überraschend

dabei ist, daß beim chiralen Acetatanalogen der (R)-Antipode die höhere Amplitude aufweist, beim chiralen Aldehydanalogen jedoch das (S)-Enantiomer. Dies deutet darauf hin, daß die beiden Rezeptoren sich nicht nur hinsichtlich des Erkennens einer funktionellen Gruppe - Acetat oder Aldehyd - unterscheiden, sondern daß sie weitgehend verschieden aufgebaut sind.

Tabelle 1: Zusammenstellung der synthetisierten Pheromone und Pheromonanalogen

Lage der Doppelbindung(en)	Verbindung	Strukturformel
(Z)-5-	<u>95a</u> , <u>b</u> , <u>c</u>	(<u>R</u> , <u>S</u>)- (<u>R</u>)- (<u>S</u>)- 
	<u>95d</u>	
	<u>95e</u>	
	<u>95f</u>	
(Z)-9-	<u>105a</u> , <u>b</u> , <u>c</u>	(<u>R</u> , <u>S</u>)- (<u>R</u>)- (<u>S</u>)- 
	<u>105d</u>	
	<u>105e</u>	

Fortsetzung Tabelle 1:

Lage der Doppelbindung(en)	Verbindung	Strukturformel
(Z)-11	<u>111a</u> , <u>b</u> , <u>c</u>	(R,S)- (R)- (S)- 
	<u>111d</u>	
	<u>111e</u>	
(E)-4, (Z)-9	<u>121a</u>	
	<u>122a</u>	
	<u>123a</u>	
	<u>126a</u>	
(E)-5, (Z)-10	<u>121b</u>	

Fortsetzung Tabelle 1:

Lage der Doppelbindungen	Verbindung	Strukturformel
(E)-5, (Z)-10	<u>122b</u>	
	<u>123b</u>	
	<u>126b</u>	
(E)-6, (Z)-11	<u>121c</u>	
	<u>122c</u>	
	<u>123c</u>	
	<u>126c</u>	
	<u>124</u>	

Fortsetzung Tabelle 1:

Lage der Doppelbindungen	Verbindung	Strukturformel
(E)-6, (Z)-11	<u>125</u>	
	<u>145a</u> , <u>b</u> , <u>c</u>	(R, S)- (R)- (S)- 
	<u>146b</u> , <u>c</u>	(R)- (S)- 

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) W.L. Brown, T. Eisner und R.H. Whittacker, Bio Science 20, 21 (1970).
- 2) R.H. Whittacker und P.P. Feeny, Science 171, 757 (1971).
- 3) H.J. Bestmann und O. Vostrowsky, Chem. Phys. Lipids 24, 335 (1979).
- 4) C. Butler, The feminine monarchie. On a treatise concerning bees, and the due ordering of them. J. Barnes, Oxford 1609.
- 5) F.H. Bronson, Biol. Reprod. 4, 344 (1971).
- 6) R.L. Miller, Amer. Zool. 6, 509 (1966).
- 7) E.P. Ryan, science 151, 340 (1966).
- 8) I. Eibel-Eibesfeldt, Experientia 5, 236 (1949).
- 9) R.P. Michael, E.P. Keverne und R.W. Bonsall, Science 172, 964 (1971).
- 10) A.W. Barksdale, Science 166, 831 (1969).
- 11) L. Jaenike und W. Boland, Angew. Chem. 94, 659 (1982).
- 12) R.H. Ressler, R.B. Cialdini, M.L. Ghoca und S.M. Kleist, Science 161, 597 (1968).
- 13) A. Comfort, Nature 230, 432 (1971).
- 14) A. Butenandt, R. Beckmann, D. Stamm und E. Hecker, Z. Naturforsch. 14b, 283 (1959).
- 15) P. Karlson und M. Lüscher, Naturwissenschaften 46, 63 (1959).
- 16) E.O. Wilson und W.H. Bossert, Rec. Progr. Hormone Res. 19, 673 (1963).
- 17) K. Bauer et al. in: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel (R. Wegler); Springer-verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982.

- 18) M. Beroza, Agric. Chem. 15, 37 (1960).
- 19) M. Boneß in: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel (R. Wegler), Vol. 6, S. 165, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982.
- 20) H.J. Bestmann und O. Vostrowsky in: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel (R. Wegler), Vol. 6, S. 29, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982.
- 21) D. Schneider, Sci. American 231, 28 (1974).
- 22) K.E. Kaißling, "Riechphysiologische Untersuchungen an Insekten" in: Mitteilungen aus der Max-Planck-Gesellschaft 6, 412 (1974).
- 23) K.E. Kaißling, "Recognition of pheromones by moths, especially in Saturniids and Bombyx mori" in: Chemical Ecology: Odour Communications in Animals (F.J. Ritter), Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1979.
- 24) D. Schneider, Z. Vergl. 40, 8 (1957).
- 25) W.L. Roelofs in: Techniques in Pheromone Research (H.E. Hummel und T.A. Miller), S.131, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984.
- 26) P. Range, Dissertation, Erlangen 1973.
- 27) W. Stransky, Dissertation, Erlangen 1973.
- 28) I. Kantardjiew, Dissertation, Erlangen 1974.
- 29) H.J. Bestmann, W. Stransky, O. Vostrowsky und P. Range, Chem. Ber. 108, 3582 (1975).
- 30) H.J. Bestmann, O. Vostrowsky, H. Paulus, W. Billmann und W. Stransky, Tetrahedron Lett. 1977, 121.
- 31) P. Rösel, Dissertation, Erlangen 1978.
- 32) H.J. Bestmann, I. Kantardjiew, P. Rösel, W. Stransky und O. Vostrowsky, Chem. Ber. 111, 248 (1978).

- 33) K.H. Koschatzky, Dissertation, Erlangen 1979.
- 34) J. Süß, Dissertation, Erlangen 1980.
- 35) H.L. Hirsch, Dissertation, Erlangen 1982.
- 36) B. Döhla, Diplomarbeit, Erlangen 1982.
- 37) H.J. Bestmann, E. Priesner, O. Vostrowsky und P. Rösel,
Z. Naturforsch. 32c, 979 (1977).
- 38) E. Priesner, M. Jacobson und H.J. Bestmann,
Z. Naturforsch. 30c, 283 (1975).
- 39) H.J. Bestmann, P. Rösel und O. Vostrowsky,
Liebigs Ann. Chem. 1979, 1189.
- 40) H.J. Bestmann, Mitt. Dtsch. Ges. Allgem. Angew.
Entomol. 1, 147 (1978).
- 41) K.E. Kaißling, G. Kasang, H.J. Bestmann, W. Stransky
und O. Vostrowsky, Naturwissenschaften 59, 217 (1978).
- 42) R. Lange und D. Hoffmann, Naturwissenschaften 59,
217 (1972).
- 43) K.E. Kaißling und E. Priesner, Naturwissenschaften 65,
382 (1978).
- 44) D.G. Moulton, A. Turk, und J.W. Johnston jr. in:
Methods in Olfactory Research, Academic Press 1975.
- 45) J. Kochansky, J. Tette, E.F. Taschenberg, R.T. Carde,
K.E. Kaißling und W.L. Roelofs, J. Insect. Physiol. 21,
1977 (1975).
- 46) H.K. Mangold und R.K. Kammereck, Chem. a. Ind. 1961, 1032.
- 47) M. Beroza und B.A. Bierl, Analyt. Chem. 49, 1131 (1967).
- 48) J.G. McCounell und R.M. Silverstein, Angew. Chem. 85,
647 (1973).
- 49) C.A. Henrick, Tetrahedron 33, 1845 (1977).
- 50) R. Rossi, Synthesis 1977, 817.
- 51) R. Rossi, Synthesis 1978, 413.

- 52) J.A. Katzenellenbogen, *Science* 194, 139 (1976).
- 53) K. Mori in: *The Total Synthesis of Natural Products*, (J. Aptimon), John Wiley and sons, New York 1981.
- 54) P.E. Sonnet in: *Techniques in Pheromon Research*, (H.E. Hummel und T.A. Miller), S. 371, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984.
- 55) J. Rencroft und P.G. Sammes, *J. Chem. Soc. Quart. Rev.* 25, 135 (1971).
- 56) L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier Publishing Company, New York 1971.
- 57) W. Ziegenbein in: *Chemistry of Acetylenes* (H.G. Viehe), S. 169, Marcel Dekker, New York 1969.
- 58) siehe Ref.⁴⁹⁾ und dort zit. Lit.
- 59) J.F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 859.
- 60) D.N. Brattesani und C.A. Heathcock, *Synth. Commun.* 3, 245, (1973).
- 61) C.A. Henrick und B.A. Garcia, unveröffentlicht, zit. in Lit.⁴⁹⁾.
- 62) J. Klein und E. Gurfinkel, *Tetrahedron* 26, 2127 (1970).
- 63) C.A. Brown und A. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 891 (1975).
- 64) H.C. Brown et al., *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3080 (1973).
- 65) H.J. Bestmann und K. Li, *Chem. Ber.* 115, 828 (1982).
- 66) E.N. Marvell und T. Li, *Synthesis* 1973, 457.
- 67) H. Lindlar und R. Dubuis, *Org. Synth.* 46, 89 (1966).
- 68) R.L. Carney und J.W. Baum, unveröffentlicht, zit. in Lit.⁴⁹⁾.
- 69) D.J. Cram und N.L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2518 (1956).
- 70) C.A. Brown und V.K. Ahnja, *J. Chem. Soc., Chem. commun.* 1973, 553.

- 71) H.C. Brown und G. Zweifel, J. Am. Chem. Soc. 83, 3834 (1961).
- 72) G. Holan und F. O'Keefe, Tetrahedron. Lett. 1973, 673.
- 73) K.N. Campbell und L.T. Eby, J. Am. Chem. Soc. 63, 216 (1941).
- 74) F.D. Gunstone und M.K.L. Jie, Chem. Phys. Lipids 4, 1 (1970).
- 75) J.D. Warthen, jr. und M. Jacobson, Synthesis 1973, 616.
- 76) R. Rossi und A. Carpita, Synthesis 1977, 561.
- 77) T. Zeibig, Diplomarbeit, Erlangen 1984.
- 78) G. Wittig und G. Geißler, Liebigs Ann. Chem. 580, 44, (1953).
- 79) G. Wittig und U. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 (1954).
- 80) F. Bohlmann, E. Inhoffen und P. Herbst, Chem. Ber. 90, 1661 (1957).
- 81) L.D. Bergelson, V.A. Vaver, L.J. Barsukov und M.M. Shemyakin, Tetrahedron Lett. 1965, 2357.
- 82) H.J. Bestmann, W. Stransky und O. Vostrowsky, Chem. Ber. 109, 1694 (1976).
- 83) M. Schlosser und K.F. Christmann, Liebigs Ann. Chem. 708, 1 (1967).
- 84) W.P. Schneider, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 785.
- 85) I. Ugi, D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel und P. Gillespie, Angew. Chem. 82, 741 (1970).
- 86) E. Vedejs und K.A.J. Snoble, J. Am. Chem. Soc. 95, 5778 (1973).
- 87) W. Downey, Diplomarbeit, Erlangen 1975.
- 88) H.J. Bestmann, Pure Appl. Chem. 51, 515 (1979).
- 89) F.A. Westheimer, Acc. Chem. Res. 1, 70 (1968).
- 90) H.J. Bestmann, J. Chandrasekhar, W.G. Downey und P.v.R. Schleyer, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980, 978.

- 91) M. Schlosser, A. Piskala, C. Tarchini und H. BaTuong, *Chimia* 29, 341 (1975).
- 92) H.J. Bestmann und O. Kratzer, *Chem. Ber.* 95, 1894 (1962).
- 93) K. Dranz, A. Kleemann und J. Martens, *Angew. Chem.* 94, 590 (1982).
- 94) J. Martens in: *Topics in Current Chemistry*, (F. Vögtle und E. Weber), Vol 125, S. 165, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984.
- 95) J.A. Dale, D.L. Dull und H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* 34, 2543 (1969).
- 96) G.S. Poindexter und A.I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* 40, 3527 (1977).
- 97) D. Valetine, jr. und J.W. Scott, *Synthesis* 1978, 329.
- 98) B.C. Mayo, *Chem. Soc. Rev.* 2, 49 (1973).
- 99) K. Mori in: *Techniques in Pheromon Research*, (H.E. Hummel und T.A. Miller), S. 323, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984.
- 100) C.J. Sih und C.-S. Chen, *Angew. Chem.* 96, 556 (1984).
- 101) Zit. 1) in Lit.¹⁰⁰⁾.
- 102) W. Marckwald, *Chem. Ber.* 37, 1368 (1904).
- 103) J.D. Morrison und H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey 1971.
- 104) M.T. Reetz, *Angew. Chem.* 96, 542 (1984), und dort zit. Lit.
- 105) D.J. Cram und F.A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5828 (1952).
- 106) H.C. Brown, P.K. Jadhav und A.K. Mandal, *Tetrahedron* 37, 3547 (1981).
- 107) D. Enders und H. Eichenauer, *Angew. Chem.* 88, 579 (1976).

- 108) D. Enders und H. Eichenauer, Chem. Ber. 112,
2933 (1979), und dort zit. Lit..
- 109) E.J. Corey und D. Enders, Chem. Ber. 111, 1337
(1978), und dort zit. Lit.
- 110) A.J. Meyers, G. Knaus, K. Kamata und M.E. Food,
J. Am. Chem. Soc. 98, 567 (1976).
- 111) D. Seebach und H.-O. Kalinowsky, Nachr. Chem. Tech.
Lab. 25, 390 (1977).
- 112) siehe Zit. 15) in Lit.¹⁰⁸⁾.
- 113) nach Abschluß der Arbeiten zur Darstellung optisch
aktiver Pheromonanaloger über RAMP/SAMP-Hydrazone
wurde ein drittes Verfahren zur Synthese von RAMP
und SAMP bekannt:
D. Enders, P. Fey und H. Kipphardt, submitted to
Organic Syntheses.
- 114) T. Cuvigny, J.F. Le Borgne, M. Larchevêque und
H. Normant, Synthesis 1976, 237.
- 115) K.G. Davenport, H. Eichenauer, D. Enders, M. Newcomb
und D.E. Bergbreiter, J. Am. Chem. Soc. 101,
5654 (1979).
- 116) R.S. Cahn, C.K. Ingold und V. Prelog, Angew.Chem.78,
413 (1966).
- 117) R.E. Erickson, P.J. Andrulis, jr., J.C.Collins,
M.L. Lungle und G.D. Mercer, J. Org. Chem. 34,
2961 (1969).
- 118) M. Avaro, J. Levisalles und H. Rudler, J. Chem. Soc.,
Chem. Commun. 1969, 445.
- 119) D. Enders, H. Kipphardt und P. Fey, submitted to
Organic Syntheses.
- 120) G. Helmchen, H. Völter und W. Schühle, Tetrhedron.
Lett. 1977, 1417.

- 121) G. Helmchen, G. Nill, D. Flockerzi und M.S.K. Youssef, Angew. Chem. 91, 64 (1979).
- 122) G. Helmchen, R. Ott und K. Sauber, Tetrahedron Lett. 1972, 3873.
- 123) G. Helmchen, G. Nill, D. Flockerzi und M.S.K. Youssef, Angew. Chem. 91, 65 (1979).
- 124) Ein apparativ einfaches System und Säulen höchster Trennleistung zur präparativen Mitteldruck-Flüssigchromatographie (G. Helmchen und B. Glatz), Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart 1978.
- 125) B.A. Bierl, M. Beroza und C.W. Collier, Science 170, 87 (1970).
- 126) S. Iwaki, S. Marumo, T. Saito, M. Yamada und K. Katagiri, J. Am. Chem. Soc. 96, 7842 (1974).
- 127) R.H. Wright, Nature 198, 782 (1963).
- 128) J.E. Amoore, Molecular Basis of Odor, C.C. Thomas, Springfield 1970.
- 129) G.F. Russell und J.I. Hills, Science 172, 1043 (1971).
- 130) L. Friedman und J.G. Miller, Science 172, 1044 (1971).
- 131) W.A. Kafka, G. Ohloff, D. Schneider und E. Vareschi, J. Comp. Physiol. 87, 277 (1973).
- 132) J. Lensky und M.S. Blum, Life Sci. 14, 2045 (1974).
- 133) O.L. Chapman, K.C. Mattes, R.S. Sheridan und J.A. Klun, J. Am. Chem. Soc. 100, 4878 (1978).
- 134) J.A. Klun und T.A. Brindley, J. Ecom. Entomol. 63, 778 (1970).
- 135) W.L. Roelofs und H. Arn, Nature 219, 513 (1968).
- 136) G. Wittig, H. Eggers und P. Duffner, Liebigs Ann. Chem. 619, 10 (1958).
- 137) H.J. Bestmann und W. Stransky, Synthesis 1974, 198.

- 138) U. Wannagat und H. Niederprüm, Chem. Ber. 94,
1540 (1961).
- 139) C.R. Noller und R. Adams, J. Am. Chem. Soc. 48,
2447 (1926).
- 140) D.G. Coe, H.N. Rydon und S.R. Landauer,
J. Chem. Soc. 1954, 2281.
- 141) A.P. Phillips und R. Baltzly, J. Am. Chem. Soc. 69,
200 (1947).
- 142) A. Selim, Dissertation, Stuttgart 1982.
- 143) C.F. Lane, H.L. Myatt, J. Daniels und H.B. Hopps,
J. Org. Chem. 39, 3052 (1974).
- 144) H.C. Brown, S. Krishnamurthy, T.P. Stocky, N.M. Yoon
und C.S. Pak, J. Org. Chem. 38, 2786 (1973); und
dort zit. Lit.
- 145) H.J. Bestmann, O. Vostrowsky, K.-H. Koschatzky,
H. Platz, T. Brosche, I. Kantardjiew, M. Reinwald
und W. Knauf, Angew. Chem. 90, 815 (1978).
- 146) O. Vostrowsky und H.J. Bestmann, Mitt. Dtsch. Ges.
allg. angew. Ent. 2, 252 (1981).
- 147) Org. Synth., Vol. 27, 43 (1947).
- 148) M. Fetizon und C. Lazare, J. Chem. Soc. Perkin
Trans. 1, 1978, 842.
- 149) M.D. Chrisholm, W.F. Steck, B.K. Bailey und
E.W. Underhill, J. Chem. Ecol. 7, 159 (1981).
- 150) H.J. Bestmann, P. Range und R. Kunstmann,
Chem. Ber. 104, 65 (1971).
- 151) H.J. Bestmann, W. Stransky, O. Vostrowsky und
P. Range, Chem. Ber. 108, 3582 (1975).
- 152) H.J. Bestmann, O. Vostrowsky, K.-H. Koschatzky,
H. Platz, A. Szymanska und W. Knauf, Tetrahedron
Lett. 1978, 605.

- 153) J.C. Stowell und B.T. King, Synthesis 1984, 278.
- 154) H.J. Bestmann und K. Li, Tetrahedron Lett. 1981, 4941.
- 155) E.J. Corey und J.W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.
- 156) F. Ramirez, N.B. Desai und N. McKelvie,
J. Am. Chem. Soc. 84, 1745 (1962).
- 157) H.J. Bestmann und H. Frey, Liebigs Ann. Chem. 1980,
2061.
- 158) E.J. Corey und P.L. Fuchs, Tetrahedron Lett. 1972, 3769.
- 159) G. Zweifel, H. Arzoumainan und C.C. Whitney,
J. Am. Chem. Soc. 89, 3652 (1967).
- 160) H.J. Bestmann, unveröffentlicht.
- 161) J.J. Eisch und L.J. Gonsior, J. Organometal. Chem. 8,
53 (1967).
- 162) H.A. Staab und B. Polensky, Liebigs Ann. Chem. 655,
95 (1962).
- 163) W. Reppe et al., Liebigs Ann. Chem. 596, 117 (1955).
- 164) R. Stroh in: Methoden der Org. Chemie, (E. Müller),
Bd. 5/3, S. 827, G. Thieme, Stuttgart 1962.
- 165) S. Olsen, J. Gunders und E. Finsness, Acta Chem.
Scand. 6, 641 (1952).
- 166) W. Beckmann, G. Doerjes, E. Logemann, C. Merkel,
G. Schill und C. Zürcher, Synthesis 1975, 423.
- 167) D. Warthen, J. Med. Chem. 11, 371 (1968).
- 168) Y. Tamaki, H. Noguchi, H. Sugie, A. Kariya, S. Arai,
M. Ohby, T. Terada, T. Suguro und K. Mori, Jap. J.
Appl. Ent. Zool. 24, 221 (1980).
- 169) Org. Synth., Col. Vol. 3, S. 698 (1955).
- 170) A. Roedig in: Methoden der Organischen Chemie,
(E. Müller), S. 391, G. Thieme, Stuttgart 1960.

- 171) W.N. Smith und O.F. Beumel, jr., Synthesis 1974, 441.
- 172) D. Flockerzi, Diplomarbeit, Stuttgart 1978.
- 173) Für die Darstellung dieser Verbindung ist Herrn
H. Häuser herzlichst zu danken.
- 174) H.J. Bestmann und H. Schulz, Liebigs Ann. Chem. 674,
11 (1964).
- 175) C.F. Hauser, T.W. Brooks, M.L. Miles, M.A. Raymond
und G.B. Butter, J. Org. Chem. 28, 372 (1963).
- 176) E.F. Knights und H.C. Brown, J. Am. Chem. Soc. 90,
5280 (1968).
- 177) C.G. Scouten und H.C. Brown, J. Org. Chem. 38,
4092 (1973).
- 178) H. Henecka in: Methoden der Organischen Chemie,
(E. Müller), Bd. 8, S. 545, G. Thieme, Stuttgart 1952.
- 179) Atorenkollektiv, Organikum, 10. Auflage, VEB Deutscher
Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971.
- 180) B. Helferich und W. Schäfer, Ber. dtsch. Chem. Ges. 57,
1914 (1924).
- 181) Frl. Rehefeld und Herrn Schwarz sei für die Durch-
führung der Messungen herzlich gedankt.
- 182) Herrn Wu sei für die Durchführung der Messungen
herzlichst gedankt.

Lebenslauf

Bodo Döhla

Geboren:	28.06.1954
Eltern:	Max Döhla, Elektromeister Edeltraut Döhla, geb. Küffner
Familienstand:	verheiratet
Grundschule:	1964 - 1968 in Arzberg
Gymnasium:	1968 - 1973 Otto-Hahn-Gymnasium in Marktredwitz
Reifezeugnis:	Juni 1973
Wehrdienst:	Oktober 1973 - September 1975
Studienbeginn:	Wintersemester 1975/76 an der Friedrich- Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Diplom-Chemiker- Vorprüfung:	Juli 1978
Diplom-Chemiker- Hauptprüfung:	Juni 1981
Diplomarbeit:	August 1981 - Juli 1982 bei Prof.Dr. H.J. Bestmann
Dissertation:	August 1982 - Juli 1985 bei Prof.Dr. H.J. Bestmann

